Phal 238

ACTA NEUROVEGETATIVA

Zeitschrift für neurovegetative Anatomie, Physiologie, Pharmakologie und Pathologie mit ihren endokrinen Grenzgebieten unter besonderer Berücksichtigung der klinischen Medizin

Herausgegeben von

E. ANDERSON-Bethesda/USA · C. CORONINI-Wien · M. CRITCHLEY-London
E. GELLHORN-Minneapolis · R. LOPEZ PRIETO-Valladolid · A. LUNEDEI-Florenz · G. DE MORSIER-Genf · A. STURM-Wuppertal

Schriftleitung

E. ANDERSON, Bethesda/USA · C. CORONINI, Wien · A. STURM, Wuppertal

Band XIII, Heft 2—3

Mit 35 Textabbildungen

(Abgeschlossen am 21. Januar 1956)

BOSTON
JAN 21 1956
MEDICAL LIBRARY

Wien
Springer-Verlag
1956

Acta Neuroveg.

Die

Acta Neurovegetativa

erscheinen zwanglos in einzeln berechneten, in kurzer Folge zur Ausgabe gelangenden Heften, die zu Bänden von 400 bis 500 Seiten vereinigt werden.

Zur Veröffentlichung gelangen alle Arbeiten, die der Erforschung des vegetativen Nervensystems dienen. Diese Publikationen sollen aus den Gebieten der neurovegetativen Anatomie, Physiologie, Chemie, Pharmakologie und Pathologie und ihren endokrinen Grenzgebieten unter besonderer Berücksichtigung der klinischen Medizin sowie ihrer Spezialsparten Neues in übersichtlicher, klarer und möglichst knapper Form bringen und sollen auch einschlägige experimentelle Untersuchungsergebnisse umfassen.

Arbeiten können in deutscher, englischer, französischer oder italienischer Sprache veröffentlicht werden.

Manuskripte, bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. mit Genehmigung des Vorstandes, aus allen Ländern mit Ausnahme Deutschlands und der USA sind zu senden an:

Prof. Dr. C. Coronini-Cronberg, Wien, IX/71, Alserstraße 32, I/13.

Manuskripte aus Deutschland sind zu senden an:

Prof. Dr. A. Sturm, Medizinische und Nervenklinik der städtischen Krankenanstalten Wuppertal-Barmen, Heusnerstraße 29;

Manuskripte aus den USA sind zu senden an:

Evelyn Anderson, M. D., Chief, Section of Endocrinology, National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, Bethesda 14, Maryland, USA;

alle geschäftlichen Mitteilungen an:

Springer-Verlag Wien I, Mölkerbastei 5

Tel. U 26-5-60, Telegrammadresse: Springerbuch Wien.

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Band XIII **Heft 2—3**

Inhaltsverzeichnis

Seite

Engelhardt, Fr. Über die Angioarchitektonik der hypophysär-hypothalamischen Systeme. (Mit 14 Textabbildungen) 129

Paulsen, K. Histologische Untersuchungen am Zwischenhirn-Hypophysensystem von Amphibien. (Mit 4 Textabbildungen) 171

Rothballer, A. B. The Neurosecretory Response to Stress, Anaesthesia, Adrenalectomy and Adrenal Demedullation in the Rat. (With 4 Figures) . . . 179

Cavallero, C., R. Fior, B. Malandra und **L. Mosca.** Neue Ergebnisse zur Glukagonfrage. (Mit 6 Textabbildungen) 192

Stern, P. Straubs Theorie im Lichte der heutigen Auffassung der neuromuskulären Transmission. (Mit 1 Textabbildung) 209

Heite, H. J. und **H. Höland.** Untersuchungen am Rattenpfotenödem über die Einflußgröße des peripheren Nervensystems auf Entzündungsvorgänge. (Mit 1 Textabbildung) 217

Weill, J. und Madame **J. Bernfeld.** Introduction à l'étude du Syndrome Hypothalamique; Notions succintes de Physiologie. (Avec 2 Figures) . . . 234

Weill, J. et Madame **J. Bernfeld.** Les syndromes hypothalamiques fonctionnels 243

Mandl, F. Neuer Bericht zur Sympathicuschirurgie 253

Gottlob, R. Sympathicusblockaden mit länger wirkenden Anästhesiemitteln 267

Holler, G. Asthmaprobleme 281

Popp, A. und **E. Czermak.** Das Serumeisen unter Einwirkung ganglienblockierender Substanzen. (Mit 3 Textabbildungen) 312

Buchbesprechungen 317

Kurzbericht über das VI. Neurovegetative Symposion in Strasbourg vom 29. IX. bis 1. X. 1955 322

Aus dem Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Neuroanatomische Abteilung, Gießen (Prof. *Spatz*) und dem Neurologischen Institut (Edinger-Institut) der Universität Frankfurt am Main (Prof. *Krücke*)

Über die Angioarchitektonik der hypophysär-hypothalamischen Systeme*

Von

Fr. Engelhardt**

Mit 14 Textabbildungen

A. Einleitung

„Architektonik" ist nach *C.* und *O. Vogt* (1928) „die Lehre von den örtlichen Verschiedenheiten in der Anordnung, der Zahl und der *groben* Form der in spezifischen Präparaten sichtbaren strukturellen Elemente". Man unterscheidet eine Cyto-, Myelo-, Fibrillo-, Glio- und Angioarchitektonik. Die „Angioarchitektonik" beschäftigt sich mit der Anordnung, mit der Dichte und mit groben Formeigentümlichkeiten der Gefäße, einschließlich der Kapillaren, innerhalb bestimmter Grisea (und auch bestimmter Anteile der weißen Substanz) des Gehirns. Als Mitarbeiter von *Vogt* hat *Lorente de Nò* (1928) mit der Golgi-Coxschen Versilberungsmethode eine allerdings unvollständige Darstellung des Kapillarnetzes erhalten und dabei bereits gewisse areale Besonderheiten gefunden. Doch der eigentliche Begründer der Angioarchitektonik des Gehirns ist *Richard Arwed Pfeifer* (1928, 1930, 1940), der eine Injektionsmethode angewandt hat.

Die Erfahrung hat gezeigt, daß das Muster der Angioarchitektonik in gesetzmäßiger Weise von Ort zu Ort variiert. „Angioarchitektonische Einheiten" decken sich vielfach, wenn auch nicht immer, mit cyto- und myeloarchitektonischen Einheiten („feldbedingte Konstanz" und „feldbedingte Variation" der Hirngefäße, *Pfeifer*). Cyto- und myeloarchitektonisch besonders gut abgrenzbare Felder der Großhirnrinde, wie die Area striata oder die Area giganto-pyramidalis, sind auch angioarchitektonisch gut charakterisiert.

Auch bestimmte Grisea des Hirnstammes, wie das Corpus subthalamicum von Luys (*Denkhaus*, 1943), die Substantia nigra (*Finley*, 1940), ferner der Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis lassen sich angioarchitektonisch gut abgrenzen. Die beiden letztgenannten Kerne sind durch ein besonders dichtes Kapillarnetz ausgezeichnet, wie das auch schon älteren Autoren bekannt war (vgl. unsere Abb. 2).

* Frau Prof. Dr. *C. Coronini* zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Akademie der Wissenschaften und der Literatur in Mainz durchgeführt. Der Dank sei an dieser Stelle ausgesprochen.

Lindgreen (1940) kommt auf Grund einer quantitativen Auswertung seiner angioarchitektonischen Befunde am Isocortex beim Menschen zu dem Schluß (S. 94), „daß die angioarchitektonische Differenzierung niedriger ist als die cyto- und myeloarchitektonische. Innerhalb gewisser Areae ist indessen die angioarchitektonische Differenzierung ebenso hoch oder (beispielsweise innerhalb gewisser Laminae) sogar höher als die Differenzierung der beiden anderen Strukturen".

Um Mißverständnissen vorzubeugen, sei hervorgehoben, daß „angioarchitektonische Einheiten" scharf zu trennen sind von „vaskulären Versorgungsgebieten". Die topographisch benachbarten Grisea des Globus pallidus und des Putamen werden beide teilweise von den nämlichen striolentikulären Zweigen der Arteria cerebri media versorgt und andere Abschnitte des Globus pallidus in wechselndem Ausmaß von der Arteria chorioidea anterior, sowie noch von anderen Gefäßen. Die Angioarchitektonik ist von diesen Verhältnissen völlig unabhängig: immer, woher das Blut auch kommen mag, findet man im Putamen (ebenso wie im Nucleus caudatus) ein besonders enges, im Globus pallidus ein weites Kapillarnetz *(Spatz, Hiller*)*. Die Versorgung durch gröbere Gefäßäste kann stark variieren, das angioarchitektonische Bild innerhalb eines bestimmten, auch durch andere Strukturmerkmale charakterisierten Territoriums ist *sehr konstant*.

Wir werden uns in der vorliegenden Arbeit auf die Angioarchitektonik (des Hypothalamus und der Hypophyse) beschränken und werden Probleme der Zuleitung und Ableitung höchstens nebenbei erwähnen. Auch die im Schrifttum so viel erörterte Frage der Richtung des Blutstromes in den sogenannten Portalgefäßen (*Popa* und *Fielding* [1930], *Wislocki* und *King* [1936], *Green* und *Harris* [1946, 1947, 1949], *Landsmeer* [1951], *Török* [1954] und *Spanner* [1952], *McConnell* [1953] und *Xuereb*, *Prichard* und *Daniel* [1954] wird uns hier nicht beschäftigen.

Pfeifer hat eine (nicht näher publizierte) Injektionsmethode zur vollständigen Darstellung auch der Kapillaren angewandt und Serien hergestellt (auch bei den anderen Formen der Architektonik benützt man meistens Serienschnitte). Hypophyse und Hypothalamus sind angioarchitektonisch von *Wislocki* und *King*, *R. A. Pfeifer* (1951) und *Nowakowski* untersucht worden. *Nowakowski* hat, ebenso wie *Christ*, die Benzidinmethode von *Slominsky-Cunge* (Darstellung der Erythrozyten) benützt. Wir selber haben Serien von tuscheinjizierten Gehirnen hergestellt (Näheres siehe S. 132), ähnlich wie *Pfeifer* und *Wislocki*. Wir legten Wert darauf, gleichzeitig stets (sei es an anderen Serien, sei es, wenn möglich, mit der Gefäßinjektion kombiniert) Methoden zur Darstellung der Nervenzellen, der Markscheiden, bestimmter Wandstrukturen der Gefäße *(Perdrau)* und die *Gomorische* Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin-Methode zur Darstellung neurosekretorischer Produkte zum Vergleich heranzuziehen, was schon wegen der Orientierung notwendig ist.

* *Spatz* betonte (Münch. med. Wschr. 1921), daß das Striatum (Putamen und Nucleus caudatus) durch ein sehr dichtes, das Pallidum durch ein lockeres Kapillarnetz gekennzeichnet ist (die Bezeichnung „Angioarchitektonik" bestand damals noch nicht). Nähere Angaben machte auf Grund von *Biondi*-Präparaten *F. Hiller* (Kohlenoxydvergiftung, Z. Neur. 93 [1924], 636 ff. mit Abb. 14 und 15).

Wir unterscheiden einmal zwischen der distalen (intrasellären) und der proximalen (suprasellären) Hypophyse und zum anderen innerhalb dieser Teile wieder jeweils zwischen adenohypophysären und neurohypophysären Anteilen. Wie vorweggenommen sei, hat sich herausgestellt, daß alle Abschnitte, die hier in Frage kommen, durch Besonderheiten der Angioarchitektonik ausgezeichnet sind.

Ferner unterscheiden wir mit *Spatz* (1953 und 1954), der sich dabei auf *Westman* und dessen Mitarbeiter stützt, zwei morphologisch und physiologisch verschiedene, mit der Hypophyse verbundene zentralnervöse Systeme. Die Zentren liegen bei beiden Systemen im „Markarmen Hypothalamus" *.

1. *Das supraoptico-hypophysäre System.* Der Ursprungsort sind die großzelligen, hypophysenfernen Kerne, nämlich der Nucleus supraopticus und der Nucleus paraventricularis. Die langen, kräftigen Nervenfasern verlaufen zuerst ein Stück durch das Tuber cinereum („Tuberstrecke" von *Diepen, Engelhardt* und *Smith-Agreda).* Mit dem Eintritt in die supraselläre Hypophyse liegen sie in der Zona interna des Infundibulum („Infundibulumstrecke"). Der überwiegende Anteil der Endigungen findet sich erst im Hinterlappen, und zwar in der Umgebung des dortigen Gefäßnetzes und eventuell an der (nicht konstanten) Kontaktfläche des Hinterlappens mit der Pars intermedia. Das in Rede stehende System ist dadurch ausgezeichnet, daß die Neurone (nicht die Pituizyten) ein mit der Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin-Methode *Gomoris* blau anfärbbares *Neurosekret* produzieren; dieses ist mit den Hormonen *nicht* identisch (*Hild* und *Zetler,* 1952). *Spatz* vermutet, daß das Neurosekret Vorstufe der Hinterlappenhormone sei. Die überwiegende Masse sowohl des Neurosekrets als auch der Hormone findet sich immer im Hinterlappen, also im Gebiet der Endigungen der Nervenfasern. Der Hinterlappen ist aber nicht nur die Hauptbildungsstätte des Neurosekrets und der Hormone, sondern gleichzeitig auch der Hauptort des Verbrauches; alles spricht dafür, daß die Hormone hier, wenigstens zum größten Teil, in den allgemeinen Kreislauf übertreten. Als wichtigste Funktion dieses Systems darf die Regulation des Wasserhaushaltes durch die Produktion des Antidiuretins angesehen werden. Eine Beziehung zur Adenohypophyse (Pars intermedia) kann völlig fehlen.

* Bezüglich der Bezeichnung „Markarmer Hypothalamus" (Hypothalamus im engeren Sinn) und „Markreicher Hypothalamus" (Corpus mamillare und Subthalamus) siehe bei *Spatz,* 1953, und an anderen Orten. Nur vom Markarmen Hypothalamus gelangen Nervenfasern in die ebenfalls markarme bzw. marklose Neurohypophyse. Hypothalamus und Hypophyse sind an unserem Institut bei einer Reihe von Wirbeltieren untersucht worden. Die vorliegenden Publikationen betreffen folgende Formen: Amphibien und Reptilien (*Diepen,* 1952) Knochenfische (*Diepen,* 1953); weiße Maus (*H. Becker,* 1955); Meerschweinchen (*Spuler,* 1951); Kaninchen (*Spatz, Diepen* und *V. Gaupp,* 1948); Katze (*Nowakowsky,* 1950); erwachsener Mensch (*Christ,* 1951). Eine Untersuchung bezüglich des Elefanten (*Diepen, Janssen, Engelhardt* und *Spatz*) befindet sich im Druck. Hier fanden wir jedoch wie beim Meerschweinchen und bei der Maus ein markhaltiges, supraoptico-hypophysäres Fasersystem. Gleiches Verhalten stellte *Brettschneider* in einer soeben veröffentlichten ausführlichen Untersuchung beim *Pferd* fest. (Morph. Jb., Leipzig, *96* [1955], 265—384.) Die Markhaltigkeit dieser Fasern ist jedoch eine Besonderheit der erwähnten Tiere.

2. *Das tubero-hypophysäre System* dagegen ist offenbar ganz auf die Beziehung zur Adenohypophyse eingestellt. Der Ursprungsort ist das kleinzellige, hypophysennahe Gebiet des Tuber cinereum. Die Nervenfasern sind kurz und zart; sie gelangen in ihrer Mehrzahl nicht zum Hinterlappen, sondern endigen bereits innerhalb des Infundibulum, und zwar mit einem reichen Plexus sehr feiner Nervenfasern in der Zona externa infundibuli, d. i. am Orte des konstanten Kontaktes mit einem Teil der Adenohypophyse (Pars infundibularis) bzw. in der Umgebung von Gefäßen, die vom adenohypophysären Anteil in das Infundibulum eintreten. Hier sind mit der genannten Methode *Gomoris* keine Neurosekrete nachweisbar. Wenn auch in Einzelheiten noch Widersprüche bestehen, so wird doch allgemein angenommen, daß dieses System die Aufgabe hat, irgendwie zwischen dem Tuber cinereum auf dem Wege über das Infundibulum eine Verbindung mit der Adenohypophyse herzustellen. Als wichtigste Funktion erscheint dabei die Regulation der Keimdrüsentätigkeit (*Westman, Jacobson* und *Hillarp* [1943]; *Hillarp* und *Jacobsohn* [1943]; *Jacobsohn* [1949]; *Spatz* [1951, 1953]).

Es war eine unserer Aufgaben, zu untersuchen, ob die genannten beiden Systeme sich auch angioarchitektonisch voneinander unterscheiden.

B. Material und Methodik

Untersucht wurden Katze und Hund, sowie Rhesusaffen *. Da unseres Erachtens Gefäßinjektionspräparate im Zusammenhang mit Zell- und Faserfärbungen beurteilt werden müssen, wurden entsprechende Schnittpräparate von anderen Serien nach folgenden Methoden behandelt: Zur Darstellung der Zellen mit H. E. und nach der Nissl-Methode, zur Imprägnation der Neurofibrillen die Methoden nach *Bodian* und *Palmgren*, das argyrophile Bindegewebe wurde nach *Perdrau* imprägniert und die Gliafasern nach *Holzer* gefärbt. Die Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin-Färbung nach *Gomori* wurde zur Darstellung der supraoptico-hypophysären Neurone verwendet.

Zur Anfertigung der Gefäßinjektionspräparate hat sich bei den genannten Tieren folgendes Vorgehen bewährt.

Das nicht zu alte Tier wird in nüchternem Zustand und in tiefer Narkose (am besten Äthernarkose) *vital* injiziert. Dazu wird die Bauchhöhle median eröffnet und die Aorta abdominalis und V. cava inferior übersichtlich dargestellt. Eine der Dicke der Aorta entsprechende Knopfkanüle wird in dieses Gefäß nach vorheriger Abklemmung eingebunden. Nach Lösen der Klemme erfolgt gegen die Blutstromrichtung zunächst eine Austauschtransfusion mit „Periston" („Bayer", Leverkusen). Dabei wird mit dem Beginn des Austausches die V. cava inferior auf der gegenüberliegenden Seite eröffnet und hier das Blut abgesaugt, damit das Operationsfeld übersichtlich bleibt. Sobald die Schleimhäute des Tieres blaß sind, (auch die Leber ist ein guter Indikator für die Vollständigkeit des Austausches, sie muß gleichmäßig blaß-gelb werden), wird mit einer Tuschelösung weiter injiziert. Diese Lösung ist, wie auch das Periston, auf Körpertemperatur erwärmt zu geben. Sie besteht aus einem Gemisch von filtrierter Perltusche („Pelikan") und Gelatine (2 g Gelatine werden in 100 ccm Tusche gelöst). Diesem Gemisch werden noch 100 ccm Periston hinzugegeben. Es empfiehlt sich, noch vor der Operation eine Viskositätsprobe des Blutes des Tieres und der Tuschelösung zu machen. Die Viskosität der Tuschelösung darf die des Tierblutes nicht überschreiten. Die Farblösung ist langsam und nicht unter zu hohem Druck zu injizieren. Beim Übergang von Periston auf Farbstofflösung muß das Tier noch leben. Wenn die

* An dieser Stelle sei den Behring-Werken, Marburg, für die Überlassung von Rhesusaffen sehr gedankt.

Schleimhäute und die Leber tief schwarz verfärbt sind, kann die Injektion abgebrochen werden, erfolgt die Injektion vital, so tritt diese Verfärbung sehr rasch ein.

Die Fixierung der tuscheinjizierten Gehirne erfolgte in Formolalkohol, die Einbettung in Gelatine. Die Blöcke wurden jeweils in verschiedenen Richtungen zu einer lückenlosen Serie gefriergeschnitten (50—200 μ); die Schnitte wurden nach Entwässerung (aufsteigende Alkoholreihe) in Methyl-Salizyl DAB 6 („Merck", Darmstadt, Best.-Nr. 6070/71) eingedeckt. Da die so eingedeckten Präparate auf die Dauer nicht haltbar sind, empfiehlt es sich, nur solche auf diese Weise einzudecken, die photographiert oder demonstriert werden; denn bei dieser Behandlung ist die Transparenz der Schnittpräparate optimal. Zur Haltbarmachung werden die Präparate in Balsam nach den üblichen Methoden um- bzw. eingebettet. Im Falle der Umdeckung von Methyl-Salizyl in Balsam ist das Methyl-Salizyl mit Xylol gut auszuwaschen. Man kann auch entkalkte Präparate in der angegebenen Weise behandeln.

C. Topographische Vorbemerkungen

Wir halten uns an die Einteilung der hypothalamischen Kerngebiete und der Hypophyse hinsichtlich ihrer Nomenklatur nach *Spatz* und Mitarbeitern.

Abb. 1 a und b geben in schematischer Übersicht das Gebiet wieder, dem wir uns zuwenden werden. Wir wollen diese beiden Schemen von Mensch und Katze zur Orientierung benutzen. Auf die Verhältnisse bei Macacus rhesus werden wir S. 151 zu sprechen kommen.

a) Hypothalamus

Wir unterscheiden im „Markarmen Hypothalamus" einerseits hypophysenferne, großzellige Kerne und andererseits hypophysennahe, kleinzellige Gebiete (mediales Feld des Tuber cinereum). Zu den ersteren gehören der Nucleus supraopticus und paraventricularis, zu den letzteren der Nucleus infundibularis, der Nucleus principalis tuberis *Cajal* (= Nucleus hypothalamicus ventromedialis), der Nucleus hypothalamicus dorsomedialis und schließlich die Area periventricularis posterior. Das „Laterale Feld" des Tuber cinereum nimmt eine Sonderstellung ein.

b) Hypophyse

1. *Proximale (supraselläre) Hypophyse:* Proximale Hypophyse nennen wir den Abschnitt, der vom Sulcus tubero-infundibularis bis zur Duraduplikatur des Diaphragma sellae reicht. Die proximale Hypophyse besteht aus einem neurohypophysären Anteil, dem Infundibulum (oder Pars proximalis neurohypophyseos) und einem andenohypophysären, der Pars infundibularis adenohypophyseos (Pars proximalis adeno-hypophyseos). Beide Anteile stehen in einem innigen, konstanten Kontakt („Proximaler Adeno-neurohypophysärer Kontakt"). Bei der Katze reicht der Recessus infundibuli bis in den Hinterlappen hinein. Beim Menschen ist der größere Teil des Infundibulum kompakt (Pars compacta infundibuli, *Romeis*) und die proximale Hypophyse bildet hier ein stielartiges Gebilde (Hypophysenstiel). Die proximale Hypophyse (Infundibulum + Pars infundibularis adenohypophyseos) durchzieht die Basalzisterne und wird an ihrer Oberfläche von Liquor umspült. Wie die Abbildungen zeigen, hat die Längsachse der proximalen Hypophyse und damit der Hypophyse überhaupt bei der Katze (sowie bei

Vorderlappen Ad. Hyp.

Pars infund. Ad. Hyp.

Zwischenlappen Ad. Hyp.

Hinterlappen Neur. Hyp.

Infundib. Neur. Hyp.

Hypophysenferne Zellgruppen

Hypophysennahe Zellgruppen

Nuclei tuberis laterales

Corpus mamillare

Nucl. tubero-mamillaris

Spezialgefäße

R Radix infundibuli

Abb. 1 a.

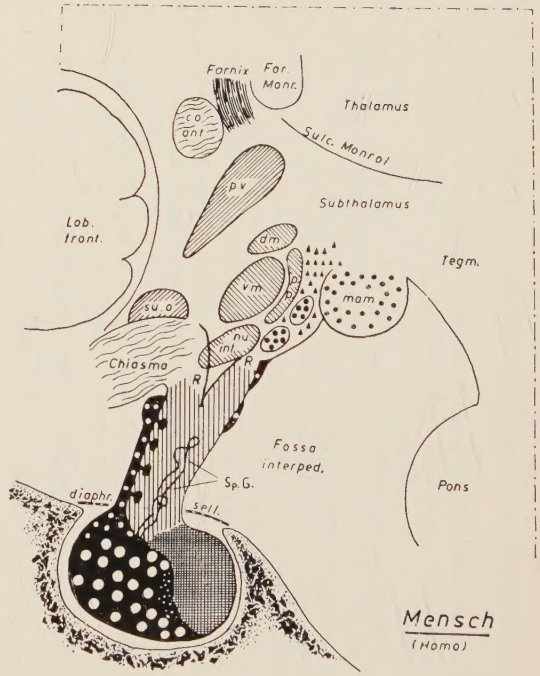


Abb. 1 b.

Abb. 1 a und b. Hypophyse und Hypothalamus von *Katze* (a) und *Mensch* (b), sag., schematisch nach *Diepen* (1953). Beachte die unterschiedliche Lage der Achse des Hypophysenstiels. (nu. inf. = Ncl. infundibularis; v. m. = Ncl. principalis tuberis [Ncl. hypothalamicus ventromedialis]; d. m. = Ncl. dorsomedialis; p. p. = hypoth. periventr. post.; p. v. = Ncl. paraventricularis; su. o. = Ncl. supraopticus; Sp. G. = große Spezialgefäßschlinge).

den meisten Säugetieren) eine andere Richtung als beim erwachsenen Menschen. Im erstgenannten Fall zeigt die Achse nach ventrokaudal, im anderen Fall nach ventrooral (*Diepen*, 1948).

2. *Distale (intraselläre) Hypophyse:* Dieser Teil, auch Hypophysenkörper genannt, liegt unterhalb des Diaphragma sellae und wird nur von Duragewebe umgeben. Wie die supraselläre Hypophyse, so setzt sich auch der intraselläre Teil aus adenohypophysären und neurohypophysären Anteilen zusammen. Adenohypophysäre Anteile sind der Vorderlappen (Pars distalis adenohypophyseos) und der Zwischenlappen (Pars intermedia); neurohypophysäre Anteile sind das Zwischenstück (infundibular stem) und der Hinterlappen. Wenn ein Zwischenlappen vorhanden ist (er fehlt bei einer Reihe von Tieren), so steht er in einem Kontakt mit dem Hinterlappen; dieser „Distale Adeno-neurohypophysäre Kontakt" ist also inkonstant. Vorderlappen und Hinterlappen bilden keinen Kontakt miteinander. Auch beim Menschen, wo der Zwischenlappen schwach ausgebildet ist (ohne daß Hinter- und Vorderlappen durch ein Septum voneinander geschieden werden), kann man von einer innigen Beziehung zwischen Hinter- und Vorderlappen kaum sprechen.

D. Angioarchitektonische Befunde

a) Markarmer Hypothalamus

1. *Die großzelligen Kerngebiete.* Abb. 2 zeigt ein Tusche-Gefäßinjektionspräparat vom Rhesusaffen. Der Schnitt verläuft in schräg frontaler Richtung durch das Chiasma und trifft die beiden Ursprungsgebiete des supraoptico-hypophysären Systems: den Nucleus supraopticus und den Nucleus paraventricularis. Vom Nucleus supraopticus ist der latero-dorsale Anteil getroffen. Medianwärts liegt er über dem Chiasma und geht dann — im Schnitt nicht mehr zu sehen — in den medioventralen Anteil über. Zu sehen ist das äußerst dichte Gefäßnetz der beiden Kernbezirke, das sich deutlich von dem mehr weitmaschigen Gefäßkontinuum des angrenzenden Hypothalamus abhebt. Die Ausdehnung des Gebietes mit dem dichten Gefäßnetz entspricht, wie wir uns aus Vergleichspräparaten überzeugt haben, der Ausdehnung der Zellterritorien. Das Gefäßnetz des Nucleus paraventricularis ist ein wenig weitmaschiger als das des Nucleus supraopticus*. Es ist zu bemerken, daß das Gefäßnetz des Nucleus paraventricularis nahe an den Ventrikel heranreicht, ebenso wie das für das Zellterritorium gilt. Zwischen beiden Kerngebieten sieht man beiderseits mehrere schmale Gefäße, die in leicht gekrümmtem Bogen von der Basis aus seitlich dem Chiasma eintreten. Sie verbinden sozusagen das Areal des Nucleus supraopticus mit dem des Nucleus paraventricularis. Es sind Arterien und Venen. Entlang dieser Gefäße liegen, wie wir aus Zellbildern

* *Finley* (1938) hat Kapillarmessungen vorgenommen, wobei er feststellte, daß die Kapillaren im Nucleus paraventricularis beim Rhesusaffen pro Kubikmillimeter rund 1300 mm lang sind; während er für den Nucleus supraopticus des gleichen Tieres eine Kapillarlänge von 2550 mm pro Kubikmillimeter angibt. Der Unterschied der Kapillardichte zwischen beiden Kerngebieten ist auch im Gefäßbild (vgl. Abb. 2) erkennbar.

wissen, Ganglienzellen, die zu dem supraoptico-hypophysären System gehören und den Nucleus supraopticus accessorius bilden.

2. *Tuber cinereum:* Im Bereich des Tuber cinereum ist das angioarchitektonische Bild ganz anders als das der großzelligen Kerne. Die Ganglienzellen liegen in einem lockeren Netzkontinuum zarter Hirngefäße. Wir stellen also fest, daß die Ursprungsgebiete der beiden genannten Systeme sich auch angioarchitektonisch sehr verschieden verhalten. Allerdings zeigen

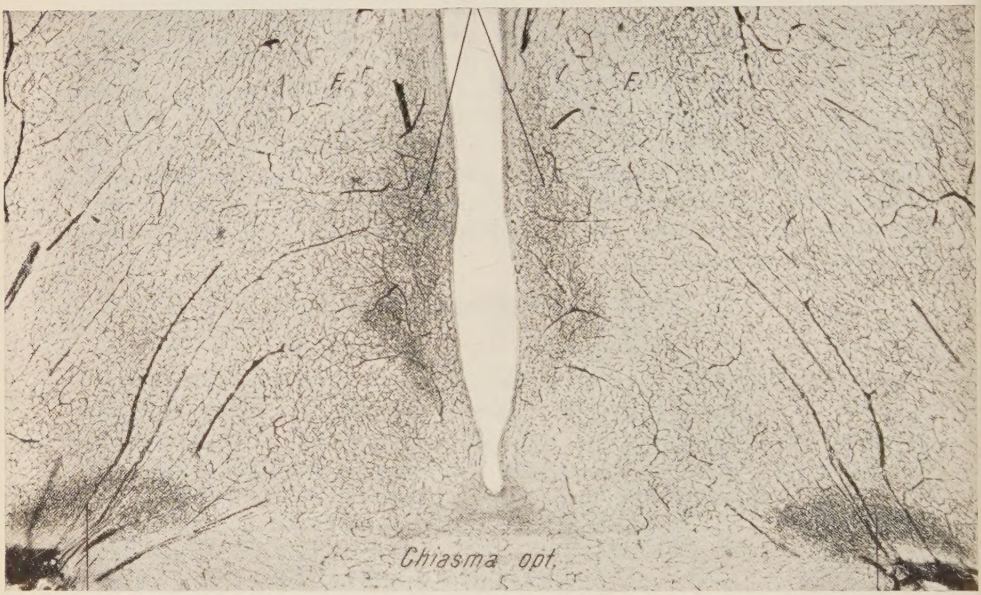


Abb. 2. *Rhesusaffe* (E 2, 12), Tuscheinjektion, Frontalschnitt durch den Ncl. supraopticus und paraventricularis, 200 µ. Auffallend ist der Unterschied in der Gefäßverteilung zwischen den genannten Gebieten der großzelligen Kerne und ihrer Umgebung. Lateral treten von der Basis aus Gefäße ein, die beide Kerngebiete miteinander verbinden. F. = Fornix. (Vergr. zirka 13mal.)

die einzelnen Zellgruppen, die man cytoarchtitektonisch innerhalb des Tuber cinereum unterscheiden kann, keine unterschiedlichen Merkmale im Gefäßbild (siehe auch *Pfeifer*). Ein lockeres Gefäßnetz findet sich im Bereich des gesamten markarmen Hypothalamus, abgesehen von den genannten großzelligen Kernen. In Richtung zur Hypophyse hin hört diese Art Netz etwa in Höhe des Sulcus tubero-infundibularis auf. Eben hier beginnt ein völlig andersartiges angioarchitektonisches Bild, auf das wir bald zu sprechen kommen werden.

b) Markreicher Hypothalamus

1. Der dorsal vom Markarmen Hypothalamus gelegene „*Subtalamus*", der sich sowohl myelo- und cytoarchitektonisch als auch bezüglich seiner Verbindungen (keine Beziehung zur Hypophyse) vom Markarmen (oder eigentlichen) Hypothalamus unterscheidet, ist von uns angioarchitektonisch nicht näher untersucht worden.

Wir verweisen auf die Arbeit von *Denkhaus*, aus der hervorgeht, daß das Corpus subthalamicum von Luys, das in seinem größeren Abschnitt als Glied des extrapyramidal-motorischen Systems gilt, angioarchitektonisch sehr wohl charakterisiert ist; dieses Gebilde hebt sich durch sein dichtes Kapillarnetz deutlich von der Umgebung ab.

2. Das *Corpus mamillare*, das *Spatz* wegen seines Markreichtums, des Fehlens von Beziehungen zur Hypophyse und wegen seiner in ganz anderer Richtung weisenden Faserverbindungen vom eigentlichen Hypothalamus scheidet, hebt sich, wie wir feststellen, auch angioarchitektonisch von jenem deutlich ab. Während das Kapillarnetz des benachbarten marklosen Hypothalamus ausgesprochen weitmaschig ist, und die einzelnen Gefäße besonders zart, zeichnet sich das Corpus mamillare durch ein dichtes Netz aus, die einzelnen Kapillaren sind durchschnittlich kräftiger. Unsere Abb. 4 zeigt den Unterschied, wenn man mit dem benachbarten Nucleus infundibularis vergleicht (hier im medianen Sagittalschnitt). Hier sei noch eine andere Feststellung, die aus unseren Bildern nicht hervorgeht, erwähnt: Ein beträchtlicher Teil der größeren, zuführenden und abführenden Gefäße ziehen von Stämmen in der Fossa interpeduncularis im Bogen nach oben und vorne den Mamillarkörper umgreifend, wobei feinere Äste ins Innere dringen. Gröbere Gefäßverbindungen mit dem Markarmen Hypothalamus haben wir nicht gesehen. Es scheint, daß hier auch ein Unterschied nicht nur in der Angioarchitektonik, sondern auch bezüglich der Zu- und Ableitung besteht.

Wir gingen bei der vorliegenden Beschreibung der angioarchitektonischen Verhältnisse des markarmen Hypothalamus vom Rhesusaffen aus. Bei Hund und Katze fanden wir so ähnliche Bilder, daß wir auf ihre Schilderung verzichten können.

c) Hypophyse

1. Befunde bei Hund und Katze

Abb. 3 a und b gibt ein Injektionspräparat vom Hund wieder; die Schnittrichtung liegt fast parallel zur Achse des Infundibulums und ist der Horizontalen angenähert. Auf Abb. 3 a ist wieder das dichte Kapillarnetz des Nucleus supraopticus zu sehen. Ferner fällt sofort der Vorderlappen durch die Dichte seines Gefäßnetzes auf. Da ferner die Kapillaren hier durch ihr weites Lumen ausgezeichnet sind („Sinuskapillaren"), entsteht im Injektionspräparat eine sehr intensive, dunkle Färbung. In den Seitenteilen und am Übergang zur Pars infundibularis adenohypophyseos (Abb. 3 b) ziehen größere Gefäße in vertikaler Richtung. Die Pars infundibularis — man sieht oben den Eintritt eines zuführenden Astes der Arteria hypophyseos superior — ist bei dieser Vergrößerung angioarchitektonisch gegenüber dem Vorderlappen nicht abgrenzbar. Dagegen besteht ein sehr merkwürdiger angioarchitektonischer Unterschied, wenn man die ebenfalls zum Drüsenteil, also zur Adenohypophyse, gehörige Pars intermedia betrachtet, die dem Hinterlappen eng anliegt, während sie vom Vorderlappen durch die Hypophysenhöhle geschieden wird. Der größere, schmale Teil der Pars intermedia fällt durch seine Gefäßarmut auf und unterscheidet sich durch dieses Merkmal sehr deutlich sowohl vom Vorderlappen als auch vom Hinterlappen. Es erscheint uns ferner bemerkenswert, daß die Pars intermedia adenohypophyseos hier offenbar im wesentlichen von dem Gefäßnetz des Hinterlappens her (großenteils offenbar durch Diffusion) ernährt wird. — Der

Hauptteil des Hinterlappens weist ein dichtes Gefäßnetz auf, dessen Anordnung sich aber wesentlich von dem Gefäßnetz des Vorderlappens unterscheidet. Die einzelnen Kapillaren haben im Vergleich zu denen des Vorderlappens ein enges Lumen, aber sie wirken doch nicht so zart wie diejenigen des Tuber cinereum. Die gröberen Gefäße sind unregelmäßig verteilt. Eine Besonderheit besteht in dem hellen, „zentralen Anteil" (*Merényi* [1948], *Nowakowski* [1951]), den wir als „Hilus" (×) bezeichnen wollen. Hier fehlt

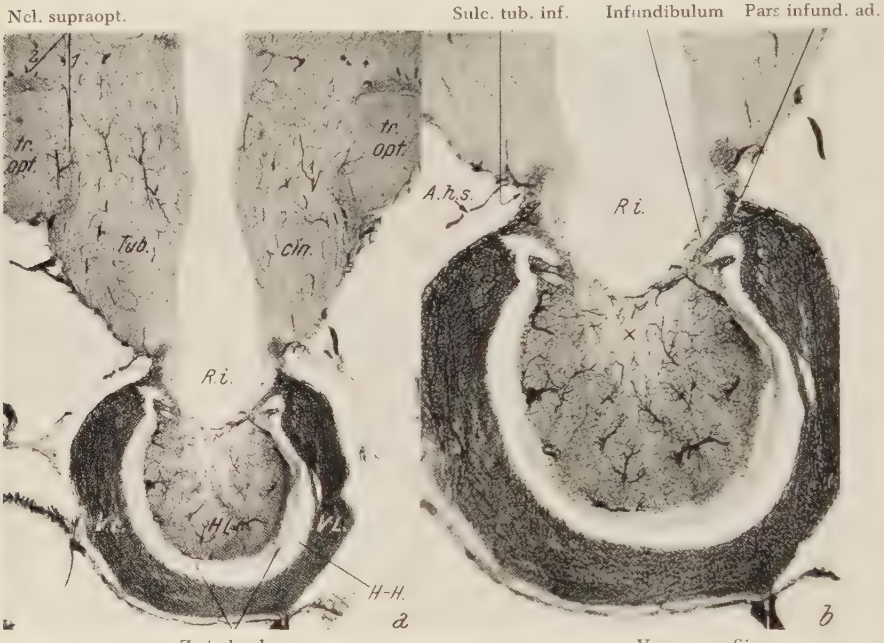


Abb. 3 a und b. *Hund* (E, 14, 8), Tuscheinjektion, Schrägfrontalschnitt durch die Hypophyse und den Hypothalamus (200 µ). a) Dichtes Gefäßnetz im ventro-medialen (1) und dorsolateralen (2) Anteil des Ncl. supraopticus. Lockeres, zartes Gefäßkontinuum im Tuber cinereum. b) Angioarchitektonische Unterschiede zwischen Adeno- und Neurohypophyse. Dichtes Netz breiter Gefäße (Sinusoide) der Adenohypophyse, feineres Netz im Hinterlappen. Zwischenlappen zum größten Teil gefäßlos. Mit der Pars infundibularis zusammenhängende Gefäßschlingen im Infundibulum. Grobe Schlingen im Hilus (×), die vom Hinterlappengefäßnetz aus gegen den Recessus infundibuli (R. i.) vordringen. Vergr. a) zirka 8mal, b) zirka 13mal. VL. = Vorderlappen, HL. = Hinterlappen, H.-H. = Hypophysenhöhle, A. h. s. = Ast der Art. hyp. superior, R. i. = Recessus infundibuli.

das feine Kapillarnetz und an seiner Stelle treten vereinzelte grobkalibrige Schlingen auf, die an diejenigen proximaler Abschnitte der Neurohypophyse erinnern. Die auffallende Größe des Hilus ist eine Besonderheit der von uns untersuchten Carnivoren; konstant findet man die genannten grobkalibrigen Schlingen, die uns noch wiederholt beschäftigen werden, im Zwischenstück und besonders im Infundibulum der Neurohypophyse, und sie bestimmen hier die Eigenart der Angioarchitektonik. Die Arteria hypophyseos superior tritt in das Gefäßnetz der Pars infundibularis

adenohypophyseos ein und versorgt auf diesem Wege auch die in Rede stehenden infundibulären Gefäßschlingen. Wir haben uns davon überzeugt, daß gelegentlich aber aus der nämlichen Arterie auch Zweige in den Hypothalamus eintreten*. Hier ist die Aufsplitterung aber eine ganz andere; hier finden wir das genannte lockere, feine Netz. Wir sehen in dieser Beobachtung also einen Beleg für die in der Einleitung erwähnte Tatsache, daß angioarchitektonische Merkmale *unabhängig* sind von der vaskulären Versorgung. Die Angioarchitektonik wird durch innere Faktoren, nämlich durch lokale Besonderheiten der betreffenden Abschnitte des nervösen Parenchyms, bestimmt.

Abb. 4 zeigt ein Injektionspräparat der Katzenhypophyse in situ aus einer Sagittalschnittserie**. Wir wollen zunächst die Angioarchitektonik der *adenohypophysären Abschnitte* bei der Katze verfolgen. Der Vorderlappen zeigt grundsätzlich die gleichen Eigentümlichkeiten, wie wir sie beim Hund eben beschrieben haben (Abb. 3). An seinem vorderen Rande ziehen gröbere Gefäße in vertikaler Richtung, die mit ebenfalls längsverlaufenden größeren Gefäßen der Pars infundibularis adenohypophyseos zusammenhängen. Es handelt sich hier um die in der Literatur so viel erörterten Portalgefäße (portal vessels). Die Verbindung findet hier auf dem medianen Sagittalschnitt an einer engpaßartigen Stelle nahe dem oralen Ende der Hypophysenhöhle statt. In der benachbarten dorsalen Wand der Hypophysenhöhle liegt die „nasale Umschlagszone" *(Romeis)*. Hier fanden wir im paraneuralen Teil eine ähnliche Angioarchitektonik wie im Bereich des Vorderlappens. Distal davon aber ändert sich das Gefäßbild da, wo sich das dichte Gefäßnetz der nasalen Umschlagszone auflockert; hier beginnt der breite Abschnitt des Zwischenlappens. Dieser wird aus dem Netzwerk des Hinterlappens vaskularisiert, d. h. teilweise aus einer Verdichtungszone, die von

* Ein ähnliches Verhalten scheint aus den Angaben von *Morin* und *Bötner* (1941), *McConnell* (1953) sowie von *Xuereb, Prichard* und *Daniel* (1954) hervorzugehen.

** Man vergleiche hier mit den Bildern und der Beschreibung, welche *Nowakowski* auf Grund von *Slominski-Cunge*-Präparaten bei der Katze publiziert hat (speziell den Sagittalschnitt von Abb. 9). Man vergleiche auch mit der Abb. 4 von *Nowakowski*, welche einen Sagittalschnitt durch Hypophyse und Hypothalamus bei der Katze im Zellbild (Nissl-Färbung) bringt. *Nowakowski* verweist in seinem Kapitel über die Angioarchitektonik auf einige frühere, die Katze betreffende Arbeiten *(Wislocki, H. Stevens)*. Wenn man den Kapillargehalt der Neurohypophyse als ein Ganzes betrachtet und die verschiedenen Abschnitte miteinander vergleicht, so fällt auf, daß der Gefäßgehalt von proximal nach distal zunimmt *(Nowakowski)*. Die Radix infundibuli (unsere Abb. 4, links oben) ist fast gefäßlos, im Infundibulum sieht man die bekannten Kapillarschlingen. Erst im distalen Abschnitt der Neurohypophyse, also im Hinterlappen, findet man dann das bereits erwähnte, feine und dichte Kapillarnetz. *Nowakowski* meint, daß bezüglich der Dichte des Kapillarnetzes in den verschiedenen Abschnitten der Adenohypophyse ein entgegengesetztes Verhältnis bestehe. Das dichteste Gefäßnetz fand er im Bereich der Pars infundibularis adenohypophyseos; das Netz im Vorderlappen sei zwar auch sehr dicht, aber nicht ganz so dicht wie jenes der Pars infundibularis; am gefäßärmsten endlich ist die Pars intermedia.

Benda (1927) als „Plexus intermedius" bezeichnet wird. Ein dann folgender, schmaler Abschnitt der Pars intermedia — der Plexus intermedius ist hier besonders deutlich — ist völlig gefäßlos *(H. Stevens, Nowakowski)*, während der bei der Katze besonders gut ausgebildete dorsale Abschnitt wieder ein relativ dichtes Gefäßnetz aufweist. Auf Einzelheiten des breiten Ab-

Abb. 4. *Katze* (E 12, 33), Hypophyse in situ. Tuscheinjektion, sag. (160 µ). Die gleichen angioarchitektonischen Unterschiede wie beim Hund (Abb. 3). Beachte außerdem: Getäßschlingen im Infundibulum; Radix infundibuli gefäßarm; Schlingen im Zwischenstück und im Hilus des Hinterlappens. Fast gleichartiges Gefäßmuster des Vorderlappens und der nasalen Umschlagszone (×). Parallel verlaufende breitkalibrige Gefäße in der Pars infundibularis und an der ventralen Fläche des Vorderlappens („Portalgefäße"). Zwischenlappen proximal gefäßhaltig, distal gefäßlos. (Vergr. zirka 30mal.) Ausschnitte der Abb. 5 a und 6 markiert. I. Pl. = Intermediär-Plexus, Ch. op. = chiasma opticum, N. i. = Ncl. infundibularis des Tuber, A. h. i. = Art. hyp. inferior.

schnittes der Pars intermedia werden wir bei der Beschreibung der Abb. 6 zurückkommen.

Im Bereich der *neurohypophysären Abschnitte* finden wir, wenn wir auf Abb. 4 von proximal nach distal vorgehen, folgende angioarchitektonische

Unterschiede: ganz oral bewahrt die „Radix infundibuli" *(Nowakowski)* einen ursprünglichen Zustand der Gefäßlosigkeit bzw. Gefäßarmut, worauf wir zurückkommen werden. Es folgt der Abschnitt des Infundibulum, der durch eigentümliche, schlingenartige Gefäße ausgezeichnet ist, die beim Menschen bereits 1860 von *Luschka* beschrieben worden sind und in den letzten Jahren im Schrifttum eine große Rolle spielen („pelotons vasculaires" von *Tello* [1912], „penetrated plexuses" von *Wislocki* und *King*, „gomitoli" von *Fumagalli*, „capillary loops" von *Green*, *Green* und *Harris* usw.). Wir nennen sie mit *Nowakowski* „Infundibuläre Spezialgefäße". Hier liegt kein Netzkontinuum im Sinne *Pfeifers* vor, sondern isolierte Schlingen, die offenbar Endgefäße darstellen. Diese infundibulären Spezialgefäße strahlen von der anliegenden Pars infundibularis adenohypophyseos radiär in das Infundibulum ein*. Die dorsale Wand des Infundibulum zeigt nicht so viel isolierte Gefäßschlingen; auch die Anordnung ist hier anders als in der ventralen Wand. An der Radix fehlen Schlingen auch hier wieder fast ganz. Im „Zwischenstück" (infundibular stem) liegen ähnliche Verhältnisse vor wie im Infundibulum, nur sind die Schlingen unregelmäßiger; sie dringen hier aus der darunterliegenden nasalen Umschlagszone in den neurohypophysären Anteil ein. — Im Bereich des Hilus des Hinterlappens endlich, in den sich das Zwischenstück fortsetzt, liegen bei der Katze besondere Verhältnisse vor, die wohl damit zusammenhängen, daß sich hier der Recessus infundibuli bis in den Hinterlappen reicht. Wir finden auch im Hilus grobe schlingenförmige Gefäße, die sehr unregelmäßig angeordnet sind und die teils mit gröberen Gefäßen des Hinterlappens zusammenhängen, teils mit dessen feinem Kapillarnetz. Gröbere Gefäßäste stammen aus der Arteria hypophyseos inferior; hierauf soll aber hier nicht eingegangen werden. Wenn wir die Neurohypophyse als Ganzes überblicken, so fällt auf, daß der distale Anteil, eben der Hinterlappen, die Ernährung des anliegenden Abschnittes der Adenohypophyse, nämlich der Pars intermedia, mitübernimmt, während proximal geradezu umgekehrte Verhältnisse herrschen. Hier sind die neurohypophysären Anteile, nämlich das Infundibulum und das Zwischenstück, welche dem Recessus infundibuli anliegen, in ihrer Ernährung, wenigstens vorwiegend, auf die anliegenden Abschnitte der Adenohypophyse, das sind Pars infundibularis und nasale Umschlagszone bzw. den Mantelplexus angewiesen.

Im markarmen Hypothalamus besteht, wie dies *Wislocki* zuerst betont hat, ein total anderes architektonisches Bild als im benachbarten Infundibulum. In jenem liegt das bereits beschriebene lockere Kapillarnetz vor, das so zart ist, daß es bei schwacher Vergrößerung (wie in unserer Abb. 4) nur ganz undeutlich ist. Das angioarchitektonische Bild ändert sich dann wieder, wenn wir zum markreichen Corpus mamillare übergehen. Auf das dichte und deutliche Kapillarnetz des Corpus mamillare, das Abb. 4 zeigt, wurde bereits S. 137 Bezug genommen.

* *Spatz* hat (1954) in einem Kapitel zur Angioarchitektonik den Tatbestand so zu formulieren gesucht, daß er sagt, die Blutversorgung des Infudibulum erfolge im wesentlichen auf dem Umweg über den Kreislauf des entsprechenden Abschnittes der Adenohypophyse.

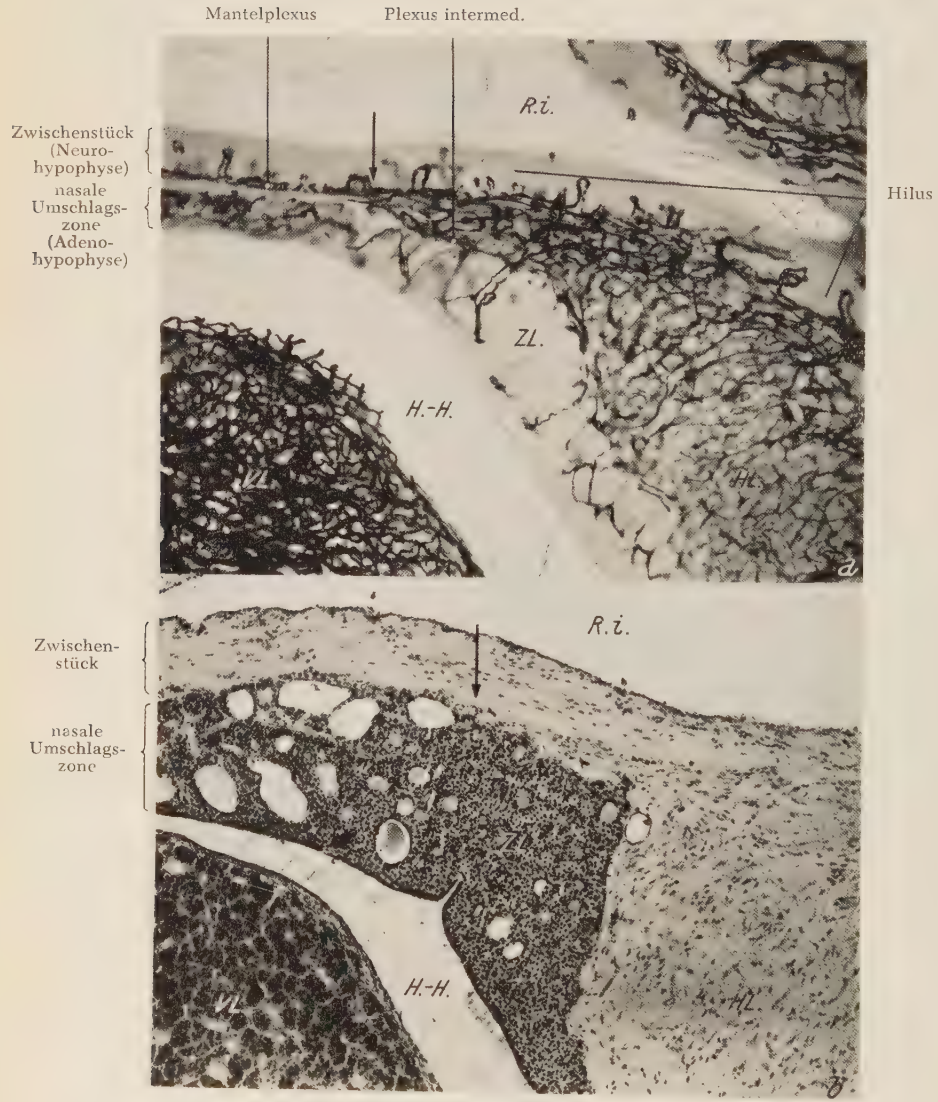


Abb. 5 a und b. *Katze*. a) Ausschnitt aus Abb. 4. Tuscheinjektion. Distale adeno-neurohypophysäre Kontaktfläche. Beachte die arkadenartige Anordnung der Gefäßschlingen im Zwischenlappen (ZL.), die mit dem Hinterlappennetz zusammenhängen. (➧) zeigt auf die Angrenzung fünf unterschiedlicher angioarchitektonischer Areale. Näheres im Text. b) Vergleichspräparat H. E. Beachte das cystenreiche Gebiet am Übergang von der nasalen Umschlagszone zum Zwischenlappen. (Vergr. zirka 70mal.)

Abb. 5 a stellt einen Ausschnitt aus Abb. 4 (bei 70facher Vergrößerung) dar und betrifft das Grenzgebiet vom Zwischenstück, mit seinem Kontakt zur nasalen Umschlagszone, und vom anschließenden Teil des Hinterlappens, mit seinem Kontakt zur Pars intermedia. Abb. 5 b zeigt dieselbe Gegend aus einer anderen Serie im Hämatoxylin-Eosin-Bild. Man sieht auf der Abb. 5 a links vom Pfeil einen Teil des Zwischenstückes (infundibular stem), das bei der Katze nicht solid ist, sondern an den Recessus infundibuli angrenzt. Das Zwischenstück ist angioarchitektonisch bei der Katze durch kurze, feinere Schlingen gekennzeichnet, die vom dichten Gefäßnetz des paraneuralen Abschnittes der nasalen Umschlagszone bzw. von dem durch einen Schrumpfraum von seiner Unterlage etwas abgehobenen entsprechenden Mantelplexus eintreten. Rechts vom Pfeil geht das Zwischenstück in den ebenfalls an den Recessus angrenzenden Hilus des Hinterlappens über, der durch gröbere, unregelmäßige Schlingen angioarchitektonisch gekennzeichnet ist. Diese Schlingen gehen von dem feinen Gefäßnetz des darunter liegenden Hauptteiles des Hinterlappens aus. Auf der anderen Seite, gegen die Hypophysenhöhle zu, liegt dem Hinterlappen der breite Abschnitt der Pars intermedia an (vgl. mit Abb. 5 b); hier beginnt also die distale Adeno-neurohypophysäre Kontaktfläche. Dieser breite Abschnitt der Pars intermedia bietet wieder ein besonderes architektonisches Bild dar: vom Netzwerk des Hauptteiles des Hinterlappens her, bzw. von dessen Intermediärplexus, dringen zierliche, locker angeordnete, arkadenartig untereinander verbundene Schleifen in den adenohypophysären Partner ein, der von hier aus vaskularisiert wird. Distalwärts (im Bilde nicht mehr sichtbar) folgt dann der schmale gefäßarme Teil des Zwischenlappens (siehe Abb. 4). In der Gegend des Pfeiles der Abb. 5 a stoßen also *fünf* angioarchitektonisch unterscheidbare Gebiete aneinander: auf der neurohypophysären, dem Recessus anliegenden Seite sind das erstens links vom Pfeil das Zwischenstück und zweitens rechts vom Pfeil der Hilus des Hinterlappens; beide sind durch Schlingen, aber jeweils von verschiedenem Charakter, gekennzeichnet; unter dem Hilus liegt drittens das dichte, feine Gefäßnetz des Hauptteiles des Hinterlappens, das mit einem Zipfel bis in die Gegend des Pfeiles reicht. An der der Hypophysenhöhle zugekehrten Seite liegt links vom Pfeil der paraneurale Teil der nasalen Umschlagszone mit seinem dichten Gefäßnetz, welches an das des Vorderlappens erinnert, während fünftens rechts vom Pfeil der breite Abschnitt der Pars intermedia folgt, der vom Netzwerk des Hinterlappens bzw. von dessen Intermediärplexus vaskularisiert wird und durch die arkadenartigen Schleifen angioarchitektonisch gekennzeichnet wird.

Es sei daran erinnert, daß sich Pars intermedia und Hauptteil des Hinterlappens (die beiden Partner im Bereich der distalen Kontaktfläche) auch im Gomori-Bild scharf voneinander unterscheiden. Im Hinterlappen findet sich konstant die größte Ansammlung des mit der Methode *Gomoris* blau anfärbbaren Neurosekretes, während in der Pars intermedia Gomori-Substanzen praktisch fehlen.

Abb. 6 stellt einen Ausschnitt aus Abb. 4 (bei 120facher Vergrößerung) dar, und zwar links aus der Gegend des Infundibulum und der anliegenden Pars infundibularis adenohypophyseos, also aus dem Gebiet der Proximalen

Adeno-neurohypophysären Kontaktfläche. Innerhalb der Pars infundibularis sieht man hier fast nur die schon erwähnten groben, längsverlaufenden Gefäße (sogenannte Portalgefäße), die über die schmale Brücke vor dem vorderen Rand der Hypophysenhöhle hinweg zum vorderen Umfang des Vorderlappens weiterziehen. Nicht zu sehen ist auf dieser Abbildung das Gefäßnetz der Pars infundibularis, das sich an der Kontaktfläche zum

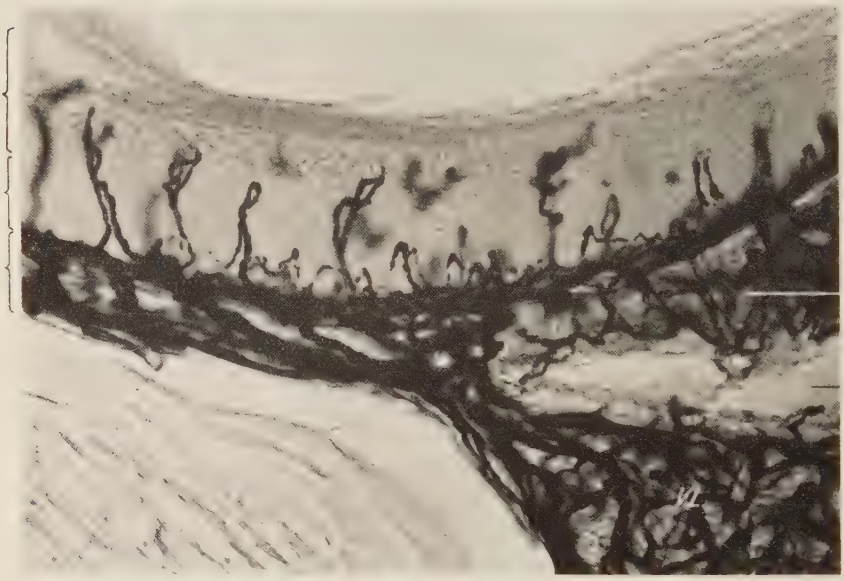


Abb. 6. *Katze.* Ausschnitt aus Abb. 4. Proximale Kontaktfläche. Tuscheinjektion. Zwei Typen infundibulärer Gefäße: weit in die Nähe des Ventrikels vordringende, isolierte, grobkalibrige Schlingen, zarte und kleine Gefäßschlingen in der Nähe der proximalen Kontaktfläche, meistenteils netzig miteinander verbunden. (Vergr. 120mal.)

„Mantelplexus" verdichtet. An der Kontaktfläche strahlen die Spezialgefäße in das Infundibulum ein. Man erkennt jetzt deutlich, daß es sich um Schlingen handelt, die aus dem Mantelplexus stammen (vgl. Abb. 4 von *Morin* beim Hund). Wir unterscheiden zwei verschiedene Arten von Schlingen: 1. *isolierte längere* und *gröbere* Schlingen, die am Ende durch Windungen kompliziert sind und die in die (durch eine mehr lockere Struktur ausgezeichnete) *Zona interna infundibuli* hineinreichen und 2. *kürzere* und *feinere* Schlingen, die alle bereits in der (mehr kompakt gebauten) *Zona externa infundibuli* endigen. An der Basis der langen Schlingen kann manchmal ein kräftigerer und ein dünnerer Schenkel unterschieden werden; die kurzen zarten Schlingen stehen mehrfach durch Querverbindungen netzig miteinander in Verbindung und dieses Netz erscheint oft als unmittelbare Fortsetzung des Netzes des Mantelplexus. — Distalwärts (rechts im Bild) geht das Infundibulum in das bereits beschriebene

Zwischenstück über, dessen Schlingen durchschnittlich kürzer sind als die langen Schlingen des Infundibulum; sie gehen hier, wie bereits oben gesagt, von dem dichten Netzwerk des paraneuralen Teiles der nasalen Umschlagszone bzw. von ihrem Mantelplexus aus.

Die beiden Zonen des Infundibulum, die sich, wie wir eben feststellten, angioarchitektonisch voneinander unterscheiden, zeigen auch einen sehr auf-

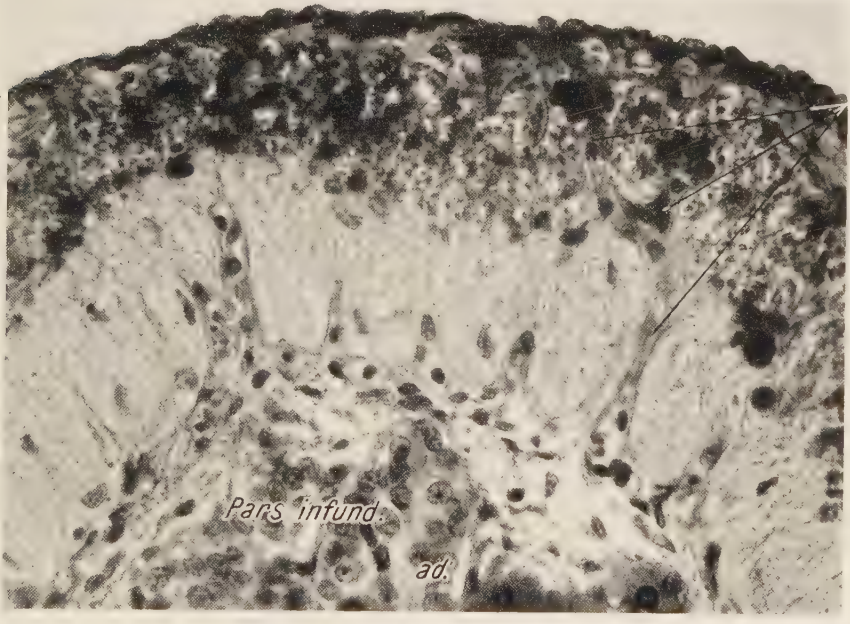


Abb. 7. *Katze.* Vergleichspräparat (Gomori-Färbung) zu Abb. 6. Zona interna infundibuli gomoripositiv (Tractus supraoptico-hypophyseus); Zona externa infundibuli gomorinegativ (Tractus tubero-hypophyseus). Spezialgefäßschlinge (Gef.) bis in die Zona interna vordringend. Hier Neurosekretanhäufung in der Umgebung der Gefäßkuppen. (Vergr. 480mal.)

fälligen Unterschied bei Anwendung der Chrom-Hämatoxylin-Phloxin-Methode *Gomoris.* Wie *Nowakowski* als erster beobachtet hat, findet sich im Bereich der Zona interna (also im Gebiet der Nervenfasern des Tractus supraoptico-hypophyseus) eine deutliche Blaufärbung bei Anwendung der genannten Methode *Gomoris,* während die Zona externa ungefärbt bleibt (vgl. auch *Wingstrand, Spatz* [1952], Abb. 5 a). Dieses gegensätzliche Verhalten der beiden Zonen gibt unsere Abb. 7 wieder (es handelt sich hier um einen Querschnitt durch mittlere Abschnitte des Infundibulum samt der anliegenden Pars infundibularis). Es ist eines der langen Spezialgefäße getroffen, das in die Zona interna hineinreicht. Diese erscheint dunkel, nicht so sehr wegen ihres größeren Gehaltes an Pituizyten, sondern deswegen, weil sie reich ist an blau gefärbtem Neurosekret. Dieses tritt

einmal in feiner Form an den hier quergetroffenen Nervenfasern des genannten Tractus auf und sodann in gröberer Form. Letzterem Vorkommen begegnet man mit Vorliebe gerade in der Nachbarschaft der in die innere Zone hineinreichenden langen Gefäße (wie in Abb. 7, rechts). Dagegen fehlen Gomorisubstanzen im Gebiet der kurzen Schlingen ebenso wie man sie überhaupt in der Zona externa vermißt. Bezüglich der langen Gefäße bestätigen wir eine Feststellung von *Bargmann*[*], der aber auf das ganz andere Verhalten der Zona externa nicht eingeht. Daß die beiden Zonen des Infundibulum sowohl angioarchitektonisch als im Gomoribild so verschieden sind, ist deswegen besonders wichtig, weil in den Zonen auch eine ganz verschiedene Fibrilloarchitektonik vorliegt. Während in der Zona interna bekanntlich die zum Hinterlappen ziehenden groben Nervenfasern des Tractus supraoptico-hypophyseos hindurchziehen, wird die Zona externa von einem oft schwer darstellbaren Plexus von sehr feinen Nervenfasern ausgefüllt, der an der Kontaktfläche endigt. Wie einleitend gesagt, besteht Grund zu der Annahme, daß es sich hier um das Endaufsplitterungsgebiet des Tractus tubero-hypophyseus handelt (siehe unter anderen bei *Wingstrand*).

Es gelang uns, die Tusche-Injektionsmethode und die Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin-Methode *Gomoris* an den Schnitten ein und derselben Serie zu kombinieren. Das Ergebnis zeigt Abb. 8 (Farbbild). Die Schnittrichtung führt schräg, der Horizontalen angenähert, durch den Hypothalamus (oben) und die proximale Hypophyse (unten). Das Tuber cinereum wird an seiner Oberfläche von einer sehr deutlichen rotgefärbten Gliafaserdeckschicht gegen die Leptomeningen zu abgegrenzt. Der dem Recessus unmittelbar anliegende Nucleus infundibularis des Tubers springt, sich verjüngend, gegen das Infundibulum vor. — Die proximale Hypophyse setzt im Sulcus tubero-infundibularis am Tuber an. Außen sieht man den mit einer Verdickung im Sulcus beginnenden Trichterbelag, die Pars infundibularis adenohypophyseos, die distal an den Vorderlappen angrenzt. Im Infundibulum sind die beiden Zonen deutlich voneinander geschieden: in der an das Ependym des Recessus infundibuli angrenzenden pituizytenreichen *Zona interna* treten die Fasern des Tractus supraoptico-hypophyseus durch die Blaufärbung der neurosekretorischen Produkte hervor; man sieht hier auch dunkelblau gefärbte Herringkörper. Dagegen bleibt die der Pars infundibularis adenohypophyseos zugewandte *Zona externa* rosa (sie ist gomorinegativ). Man sieht jetzt, daß die durch die Tuschinjektion hervorgehobenen, aus der Pars infundibularis adenohypophyseos in die Zona externa einstrahlenden infundibulären Spezialgefäße nicht gleichmäßig über das Infundibulum ausgebreitet sind; sie sind vielmehr auf einem medialen Abschnitt konzentriert, der windungsartig in den Recessus vorspringt. Dieses Gebiet ist auch auf unseren Abb. 4 und 7 getroffen (vgl. ferner die Querschnittsbilder 6, 10 und 12 von *Nowakowski*). In diesem gefäßreichen medialen Bereich des Infundibulum ist die Zona externa auch besonders dick. Entsprechend der vorliegenden

[*] Verh. Anat. Ges. (Mainz) 1953. Anat. Anz., Erg.-H., Bd. 100, S. 34, Abb. 4.

Schnittrichtung sind hier in der Zona externa die untereinander verbundenen kurzen Gefäße zu sehen und nur Stücke von langen. Der Schlingen-

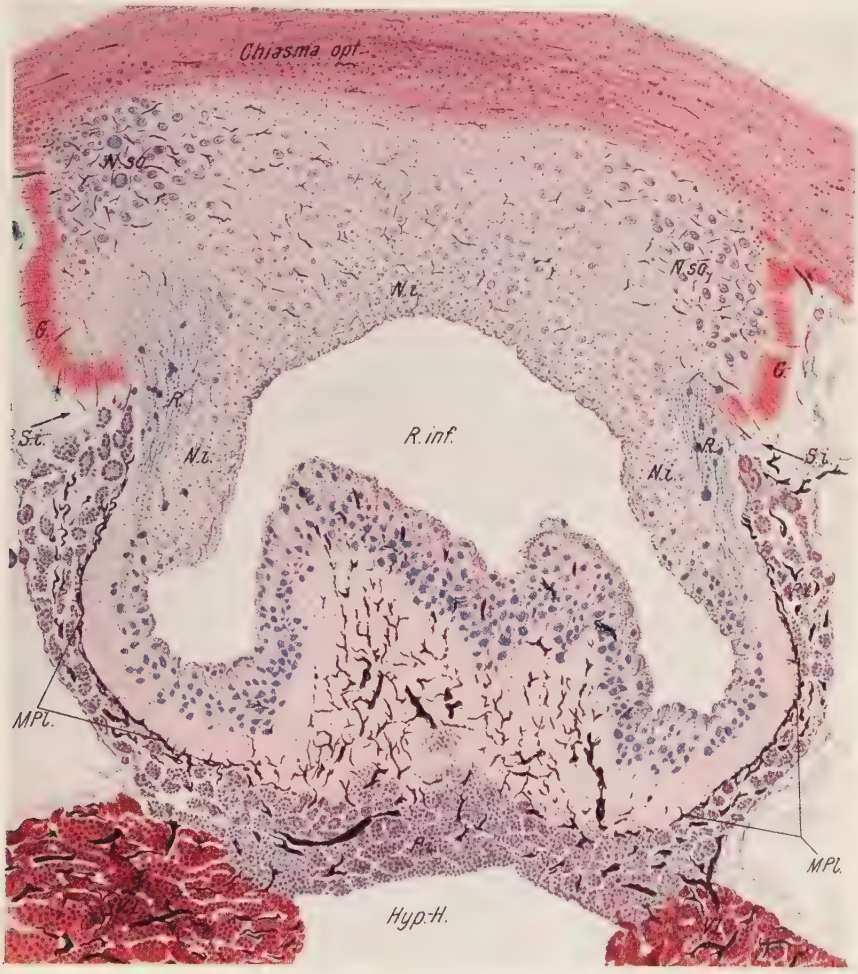


Abb. 8. *Katze* (E 17). Schräg-frontal, 25 µ. Kombinationspräparat, Tuscheinjektion und Gomori-Färbung (Zeichnung, *Masur*). Zona interna stark neurosekrethaltig (blau), Zona externa frei von Neurosekret. Durch die schräge Schnittrichtung kommt vornehmlich die Ausdehnung des in der *äußeren* Zone liegenden Kapillarnetzes zur Darstellung. Laterale Abschnitte des Infundibulum gefäßarm bzw. gefäßlos. (Vergr. 40mal.) G = Äußere Gliafaserdeckschicht; Hyp. H. = Hypophysenhöhle; MPl. = Mantelplexus; N. i. = Ncl. infundibularis; N. so. = Ncl. supraopticus; P. i. = Pars infundibularis adenohypophyseos; R. = Radix infundibuli; R. inf. = Recessus infundibuli; S. i. = Sulcus tubero-infundibularis; VL. = Vorderlappen.

charakter ist hier nicht erkennbar. Die schmäleren, lateralen Anteile des Infundibulum verhalten sich angioarchitektonisch ganz anders; sie sind

ausgesprochen gefäßarm. Man sieht hier nur vereinzelte kurze Gefäße und große Strecken bleiben völlig gefäßlos. Die Ernährung dieser schmalen, gefäßlosen Neuralrohrabschnitte muß hier durch Diffusion, von der gefäßreichen Pars infundibularis her, erfolgen. Wir kommen S. 163 darauf zurück. Besondere Verhältnisse herrschen im Bereich des ebenfalls gefäßarmen Ansatzes des Infundibulum am Tuber, also im Bereich der Radix infundibuli. Hier wird die Zona externa zunehmend schmaler, um nahe am Tuberansatz ganz zu verschwinden. Eben hier befindet sich die Eintrittsstelle der Nervenfasern des Tractus supraoptico-hypophyseus, die, von lateral aus ihrem Kerngebiet kommend, nach medial in die Zona interna infundibuli einbiegen. Die Eintrittsstelle des Tractus zeigt immer deutliche Herringkörper (vgl. Abb. 23 von *Nowakowski*) und wir rechnen sie bereits zum Infundibulum (Beginn der „Infundibulumstrecke").

Abb. 9 illustriert die große Ausdehnung der gomorinegativen Zona externa infundibuli (in der man früher einmal nichts weiteres als eine „Gliazone" sehen wollte). Der nach der Methode *Gomoris* gefärbte Schnitt liegt horizontal. Dadurch ist zu erklären, daß der Recessus infundibuli hier in zwei gesonderten Abschnitten getroffen ist: diese entsprechen den „Tälern" auf der beistehenden Skizze (Abb. 9 a), welche das Querschnittsbild zeigt, während das dazwischen liegende Gebiet dem gefäßreichen „Vorsprung" entspricht. Man sieht wieder im Bereich des Vorsprunges in der breiten Zona externa zahlreiche, aus der darunter gelegenen Pars infundibularis stammende Gefäße, deren Schlingencharakter bei dieser Schnittrichtung nicht deutlich ist. Die lateralen Abschnitte der Zona externa infundibuli sind fast ganz gefäßfrei. Die stets dem Recessuslumen folgende Zona interna wird durch die blaue Anfärbung der Neurosekrete wieder dunkel gefärbt. Proximal tritt sie mit dem Aufhören der Zona externa an den Trichterbelag heran (es besteht hier aber kein inniger Kontakt). Dieses Gebiet entspricht wieder der Einstrahlungszone des Tractus supraoptico-hypophyseus.

Die Zona externa infundibuli unterscheidet sich, wie gesagt, auch fibrillo-architektonisch von der Zona interna. Während diese von den kräftigen, parallel verlaufenden Nervenfasern des Tractus supraoptico-hypophyseus eingenommen wird, ist jene von einem dichten, oft schwer darstellbaren Nervenfaserplexus ausgefüllt, in dem man das Endaufsplitterungsgebiet des Tractus tubero-hypophyseus sieht (S. 151). Die Abb. 10 stellt einen Ausschnitt aus einem nach *Palmgren* silberimprägnierten Schnitt der Serie der Abb. 9 bei 900facher Vergrößerung dar. Man sieht, daß die feinen Nervenfasern bis an die Adeno-neurohypophysäre Kontaktfläche heranreichen, ohne daß sie in das Gebiet der Drüsenzellen eindringen. Die Abb. 10 ist dem medialen Bereich des Infundibulum entnommen, der, wie gesagt, durch das Einstrahlen der infundibulären Spezialgefäße ausgezeichnet ist. Die lateralen, gefäßarmen Partien des Infundibulum haben in der Zona externa im Silberbild ein etwas anderes Aussehen, doch bleibt auch hier der Unterschied gegenüber der Zona interna.

Ohne hier näher darauf einzugehen, sei folgendes vermerkt: In den gefäßarmen *lateralen* Partien unseres Präparates stellen wir innerhalb der Zona externa in-

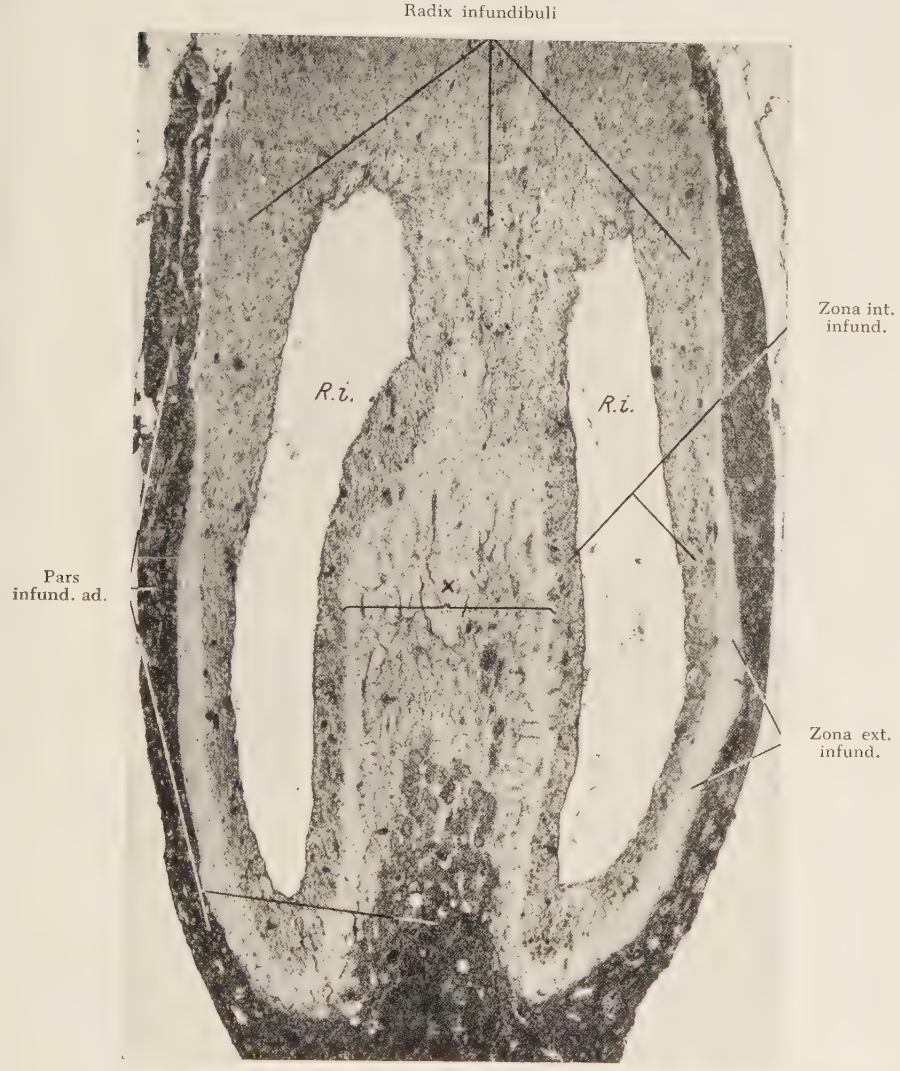


Abb. 9. *Katze* (E 15 b, 125). Proximale Hypophyse. Gomori-Färbung. Horizontalschnitt in Richtung der Längsachse derselben, 10 µ. Vergleiche die Ausdehnung der Zona interna (gomoripositiv) mit der Zona externa (gomorinegativ). Der mittlere Abschnitt der äußeren Zone (×) zeigt eine beachtliche Breite. Er ist stark vaskularisiert und steht in einem innigen Kontakt mit der Pars infundibularis (schräg angeschnitten). Lateral flächenhafter Kontakt. Im Bereich der Radix infundibuli keine äußere Zone. (Vergr. 50mal.)

fundibuli bei der Anwendung der Palmgren-Methode zwar auch ein völlig anderes Bild fest als in der Zona interna; aber es gelang uns hier nicht, einen Fibrillenplexus so darzustellen, wie ihn Abb. 10 aus dem medialen Gebiet zeigt. Statt dessen finden wir hier in der Zona externa neben radiär angeordneten Ependymfasern massenhaft Körner (sogenannte Silbergranula), wie sie *Diepen* * einmal

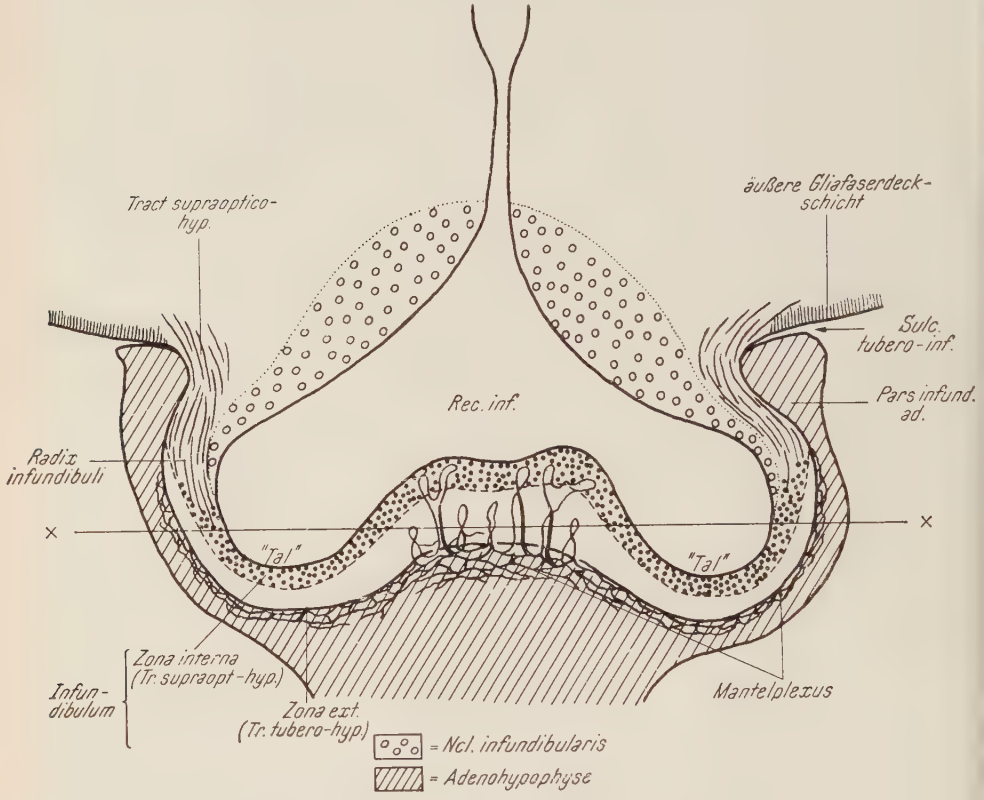


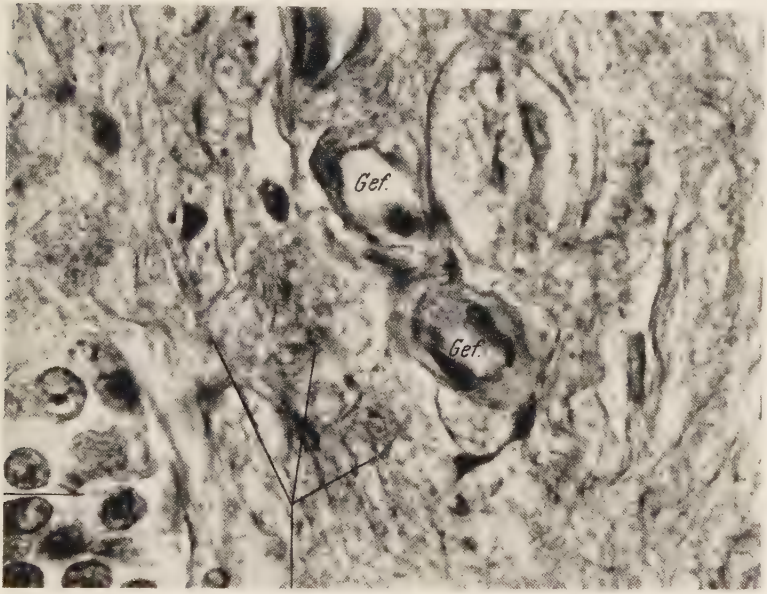
Abb. 9 a. Schematische Skizze eines Frontalschnittes durch die proximale Hypophyse bei der Katze. x————x gibt die Schnitthöhe des in Abb. 9 dargestellten Präparates an. Der mediane Vorsprung des Infundibulum mit seinen Spezialgefäßen wird von der Schnittlinie x————x im Bereich der *äußeren* Zone (Abb. 9 „×") getroffen. Die Schnittlinie überquert die beiden basalen Ausbuchtungen des Recessus infundibuli („Tal"), die in Abb. 9 als eigene Hohlräume erscheinen.

beim Schaf angetroffen hat. Offenbar handelt es sich hier um die gleichen Körner, die *Wingstrand, Assenmacher* sowie *Benoit* und *Assenmacher* bei Vögeln gefunden hat und in denen er ein gomorinegatives Sekret vermutet (*Wingstrand* nennt daher die Zona externa auch „glandular layer"). Die Natur dieser Körner bleibt ungeklärt**. Es fiel uns auf, daß die Granula öfters perlschnurartig hintereinander aufgereiht sind, so daß man an die „Nodulusfasern" von *Knoche* (1952, 1953) er-

* Persönliche Mitteilung.

** Manchmal sieht man eine Verdichtung der Körner an der Kontaktfläche.

innert wird. Infolgedessen erhebt sich die Frage, ob die Körner nicht vielleicht durch physiologischen Zerfall der zarten Fasern entstanden sein könnten (?). Vorläufig wird man aber auch die Möglichkeit eines Artefaktes offenlassen. Beachtenswert ist die Beobachtung, daß in den medialen Partien der Zona externa reichlich feine Fasern nachweisbar sind, und daß hier die „Silbergranula" zurücktreten.



zellen
Pars
l. ad.

Fasern des Tract. tubero-hypophyseus

Abb. 10. *Katze* (E 15 b, 117). *Palmgren* (10 μ). Infundibulum, Zona externa, Ausschnitt aus dem ventralen median gelegenen Bereich nahe der proximalen adeno-neurohypophysären Kontaktfläche. Gefäßschlingen quer getroffen („Gef"). In ihrer Umgebung feine Nervenfasern ohne geordnete Verlaufsrichtung (Tractus tubero-hypophyseus). (Vergr. zirka 900mal, Öl.-Immers.)

2. Befunde beim Rhesusaffen

Die Abb. 11 ist einer Sagittalschnittserie aus einem mit Tusche injizierten Gehirn eines Rhesusaffen entnommen. Sie zeigt die Hypophyse samt ihrem Ansatz am Hypothalamus in der Übersicht und soll zur Orientierung dienen. Man vergleiche das Bild mit der Abb. 3, S. 439 der Arbeit von *Wislocki* und *King* [1936]. Beim Rhesusaffen stellt die proximale Hypophyse, ähnlich wie beim Menschen, einen richtigen soliden Stiel dar; dieser ist, verglichen mit den Verhältnissen beim Menschen, sehr kurz, aber bulbusartig verdickt. Das Infundibulum hat nur im Bereich seines Ansatzes am Hypothalamus die Form eines Trichters. Es wird an der Oberfläche allseits vom Belag der Pars infundibularis adenohypophyseos umgeben, während dieser beim Menschen nur oral eine kontinuierliche Drüsenzellage darstellt. Die Achse des Hypophysenstieles beim Rhesusaffen nimmt, wenn man mit den Abb. 1 a (Katze) und 1 b (erwachsener Mensch) vergleicht, gewissermaßen

eine Mittelstellung ein; sie zeigt zwar nach ventro-kaudal, nähert sich aber der Senkrechten. Im Bereich der distalen Hypophyse setzt sich das Infundibulum in das Zwischenstück fort, das viel länger ist als beim Menschen und einen nach vorne offenen seichten Bogen beschreibt.

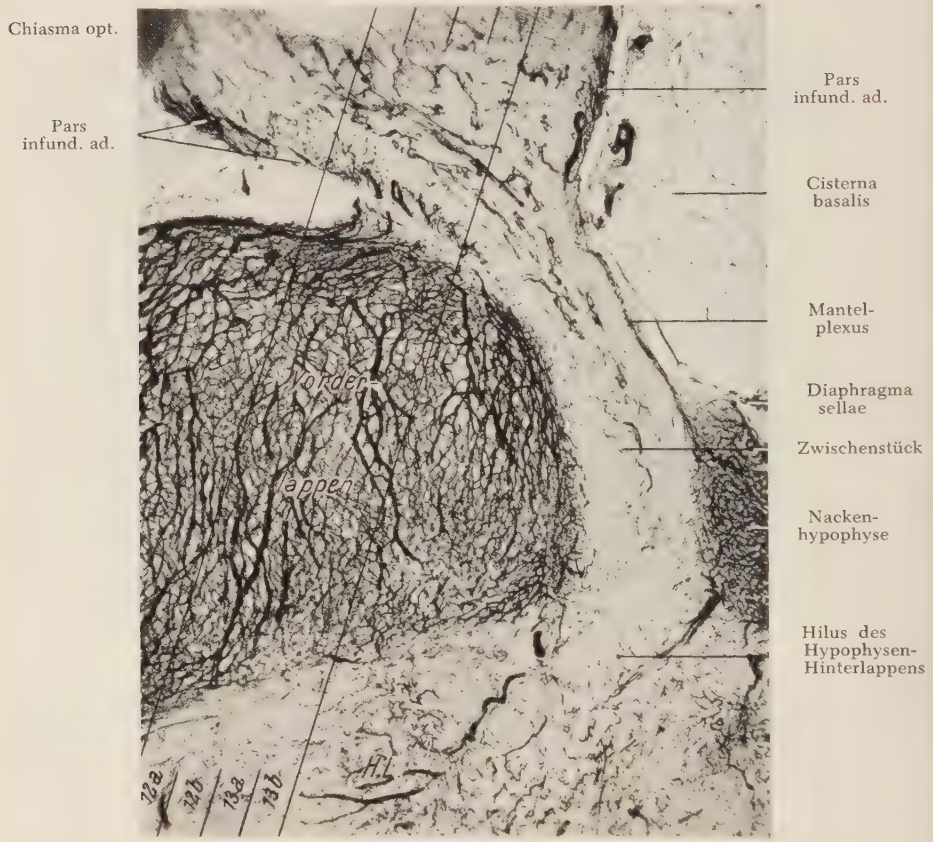


Abb. 11. *Rhesusaffe* (E 1, 117). Hypophyse, Gefäßinjektion, sag. (200 μ). Vergleiche bezüglich der Lage der Achse des Hypophysenstieles mit Abb. 1 a und b. Die zentral gelegenen Spezialgefäße verlaufen im ganzen in der Stielrichtung. Angabe der Schnittrichtung der in Abb. 12 a und b, ferner in Abb. 13 a und b dargestellten Frontalschnittserie. (Vergr. 25mal.)

Ähnlich wie bei Hund und Katze, besteht das dichte Gefäßnetz des Vorderlappens aus weiten Kapillaren (Sinuskapillaren); größere Gefäße sind vielfach vertikal eingestellt. Die schmale Pars intermedia ist gefäßarm. Einer Hypophysenhöhle sind wir bei Macacus niemals begegnet. Der Vorderlappen setzt sich, wie man aus den Sagittalschnitten aus dem Gefäßbild gut erkennen kann, auf die dorsale Seite des Zwischenstückes fort. Diesen Vorderlappenanteil finden wir auch beim Menschen; er wurde von *Romeis* als Nackenhypophyse beschrieben. Auf die Angioarchitektonik der

Pars infundibularis werden wir bei der folgenden Beschreibung von Frontalschnitten zurückkommen. — Das Kapillarnetz des Hinterlappens, welch letzterer beim Rhesusaffen noch mehr über als hinter dem Vorderlappen liegt, ist nicht viel weniger dicht als das des Vorderlappens, aber die einzelnen Kapillaren sind enger und deshalb wirkt das Netz viel zarter als das des Vorderlappens. Die gröberen Gefäße liegen unregelmäßig angeordnet großenteils im Innern des Organs. Das Zwischenstück ist gefäßarm. Im Infundibulum fallen die bizarr geformten, grobkalibrigen Spezialgefäße auf. Man sieht sie im Zentrum, wo sie dem Verlauf des Stieles folgen. Auch hierauf soll bei den folgenden Frontalschnitten näher eingegangen werden. — Im Bereich des markarmen Hypothalamus tritt wieder, wie schon von *Wislocki* und *King* hervorgehoben wurde, ein ganz anderes angioarchitektonisches Bild auf, nämlich wieder das des lockeren, sehr zarten Netzes.

Abb. 12 a und b und Abb. 13 a und b sind einer schräg-frontalen Schnittserie durch ein tuscheinjiziertes Rhesusaffengehirn entnommen. Die Richtung der Schnitte ist auf dem Sagittalschnittbild der Abb. 11 angegeben. Die Schnitte sind jeweils 200 μ dick und folgen unmittelbar aufeinander; der Schnitt der Abb. 12 a ist der vorderste, derjenige von 13 b der hinterste.

Auf dem am weitesten oral gelegenen Schnitt (Abb. 12 a) erscheinen proximale und distale Hypophyse voneinander getrennt. Im Bereich des Tuber cinereum sieht man wieder das lockere Gefäßnetz, das in der Mittellinie gegen das Infundibulum zu besonders zart wird. Seitlich entspricht dem Gebiet der äußeren Gliafaserdeckschicht, an der Oberfläche des Tuber cinereum, eine sehr gefäßarme Zone. Im Bereich der proximalen Hypophyse, die durch den Sulcus tubero-infundibularis vom Tuber äußerlich abgegrenzt wird, fällt zunächst an der Oberfläche die stark vaskularisierte Pars infundibularis adenohypophyseos auf. Wenn man das Präparat unter der Stereolupe betrachtet, so sieht man auf diesem (und noch mehr auf dem nicht abgebildeten davor gelegenen Schnitt) den Mantelplexus der Pars infundibularis teilweise in der Aufsicht. Er erscheint dabei als ein zweidimensionales Netz; dazwischen sind gröbere Gefäße quergetroffen, die den Portalgefäßen entsprechen. Von dem Netz des Mantelplexus ragen nur kurze, netzartig verbundene Gefäße, oft im Verband von zeltartigen Septen, in die helle Zona externa des Infundibulum ein. In der Photographie sind stellenweise die netzartigen Strukturen des Mantelplexus und die ebenfalls ein Gefäßnetz enthaltenden Septen in der äußeren Zone nicht gut voneinander unterscheidbar, da sie sich bei der flächenhaften Betrachtung teilweise überdecken. Ganz anders ist wieder die Angioarchitektonik im Zentrum des Infundibulum, das nach Lage und nach dem Aussehen im Zellbild (dichtstehende Pituizyten) sowie nach dem Fibrillenbild (dicke Nervenfasern des Tractus supraoptico-hypophyseus) der Zona interna infundibuli der Carnivoren homolog ist (es fehlen hier jedoch die ausgedehnten Beziehungen zum Ventrikel, weil der Recessus nicht so weit in das Infundibulum eindringt). In diesem Bereich fallen klobige, bizarr geformte Gefäßschleifen auf, die einerseits reichlich mit Kapillaren des zarten Gefäßnetzes des Tuber cinereum anastomosieren und andererseits auch an manchen Stellen mit den kurzen netzartig miteinander verbundenen Gefäßen der

Abb. 12 a und b. *Rhesusaffe* (E 2, 18. u. 19). Hypophyse. Gefäßinjektion. Aufeinanderfolgende 200 µ dicke Schichte einer Frontalserie. Lage der Schnitte siehe Abb. 11. Auf Abb. 12 a noch kein Zusammenhang von proximaler Hypophyse (Stiel) und distaler Hypophyse (Intraselläl'er Hypophyse). Angioarchitektonische Unterschiede zwischen Zona externa und interna infundibuli (siehe Text). Die grobkalibrigen Schlingen in der inneren Zone des Infundibulum zeigen mehrfach Anastomosen mit dem feinen Kapillarnetz des Tuber cinereum. Mantelplexus der Pars infundibularis adenohypophyseos teilweise in Aufsicht. Bei Abb. 12 b beginnt der Zusammenhang zwischen dem Gefäßnetz der Pars infundibularis mit dem Vorderlappennetz durch die „Portalgefäße". (Vergr. 30mal.) — Fortsetzung der Serie siehe S. 156.

Zona externa sowie dadurch mit dem Gefäßplexus der Pars infundibularis. Es kann keine Frage sein, daß die bizarr geformten Schleifen den langen infundibulären Spezialgefäßen entsprechen, wie wir sie bei der Katze beschrieben haben. Ein gefäßloses Gebiet lateral, wie wir es bei der Katze vorgefunden haben, gibt es beim Rhesusaffen nicht.

Auf dem nächsten Schnitt der Serie, der Abb. 12 b, beginnt der Zusammenhang von proximaler und distaler Hypophyse. Man sieht parallel gerichtete „Portalgefäße", welche zwischen dem Gefäßnetz der Pars infundibularis adenohypophyseos und dem Sinuskapillarnetz des Vorderlappens zu vermitteln scheinen. Das flächenhafte Gefäßnetz der Pars infundibularis (Mantelplexus) kommt hier kaum zur Darstellung, weil es vorwiegend im Querschnitt getroffen ist. Sehr gut kommt wieder die Verschiedenheit der Angioarchitektonik von Zona externa und Zona interna infundibuli zum Ausdruck. Die für die Zona interna charakteristischen, bizarr geformten Gefäßschlingen zeigen wieder Anastomosen mit dem zarten Gefäßnetz des Tuber cinereum und in den seitlichen Partien Anastomosen mit den kurzen, netzartig verbundenen Gefäßen der Zona externa und dadurch mit dem Mantelplexus der Pars infundibularis, in welchem wir auch bei Macacus das Hauptquellgebiet der Schlingen sehen.

Auf der Abb. 13 a ist die Verbindung zwischen proximaler und distaler Hypophyse durch die Portalgefäße noch deutlicher zu sehen. Bei x erscheint ein Stück des Mantelplexus in der Aufsicht. Die Zone des Infundibulum liegt hier dem flachen Recessus an. Die klobigen Gefäße haben an Zahl zugenommen. Der Unterschied zu dem Gefäßbild der äußeren Zone ist trotz der seitlichen Anastomosen deutlich. Bei x sieht man auf das zarte Netz des Mantelplexus über dem Abgang des Zwischenstückes darauf.

Auf dem hintersten Bild unserer Serie (Abb. 13 b) gibt es an mehreren Stellen Zusammenhänge zwischen den Gefäßen der Zona externa und interna. Unten ist ein größeres Stück des Zwischenstückes getroffen, in welches sich Gefäße der inneren Zone fortsetzen. Unten (bei x) ist im Präparat wieder der Mantelplexus in der Aufsicht zu sehen; seitlich wird das Zwischenstück von Portalgefäßen begleitet. Im Vorderlappen wird jetzt in seitlichen Teilen das Netz der Sinuskapillaren deutlich.

Die 4 Bilder unserer Serie können mit den Abb. 27, 28 und 35 der Monographie von *R. A. Pfeifer* über die Angioarchitektonik der Hypophyse (1951) verglichen werden. Der Vergleich lehrt, daß unsere Gefäßinjektionspräparate nicht die technische Vollkommenheit erreichen wie diejenigen von *Pfeifer*. Zu unserem Bedauern müssen wir an dieser Stelle aber auf einen sachlichen Irrtum des verdienten Autors hinweisen. Auf den genannten Abbildungen seiner Arbeit ist nur die proximale (supraselläre) Hypophyse zu sehen, während er glaubt, die gesamte Hypophyse im Schnitt vor sich zu haben, wie dies aus seiner Beschreibung sowie aus seiner Rekonstruktion (Abb. 23) hervorgeht. Aus diesem Grunde kann unsere Beschreibung mit der von *Pfeifer* nicht übereinstimmen. *Wislocki* und *King* haben Injektionspräparate der Gesamthypophyse beschrieben und hier besteht grundsätzlich Übereinstimmung.

Abb. 13 a und b. *Rhesusaffe* (E 2, 20 u. 21). Fortsetzung der Serie von Abb. 12 a und b. Die Lage der Schnittlinie ist auf Abb. 11 angegeben. Die Schlingen in der jetzt dem Recessus infundibuli (R. i.) anliegenden Zona interna infundibuli sind noch gröber, die andersartigen Gefäße der Zona externa sind deutlicher geworden. Das Zwischenstück beginnt auf Abb. 13 a und ist bei 13 b in großer Ausdehnung getroffen. Bei „×" sieht man auf den das Zwischenstück bedeckenden Mantelplexus darauf. In Abb. 13 a seitlich die „Portalgefäße" sehr deutlich. Bei 13 b Übergang der letzteren in das Netz der Sinuskapillaren des Vorderlappens. (Vergr. 30mal.)

Abb. 14 a ist ein Ausschnitt aus Abb. 13 a bei 70facher Vergrößerung. Abb. 14 b zeigt den Ausschnitt eines Präparates der gleichen Serie weiter kaudal gelegen (70fache Vergrößerung). An Hand dieser beiden Abbildungen soll die Verschiedenartigkeit der Kapillaren der inneren und der äußeren Zone des Infundibulum gezeigt und der Zusammenhang der dicken torquierten Schlingen der Zona interna mit dem zarten Kapillarnetz des Tuber cinereum einerseits und mit den netzartig verbundenen Schlingen der Zona externa infundibuli andererseits verdeutlicht werden. Der Mantelplexus der Pars infundibularis ist stellenweise in der Aufsicht getroffen.

Auch beim Rhesusaffen sahen wir uns in der Lage, unsere Gefäßinjektionspräparate mit Schnitten zu vergleichen, auf denen mit verschiedenen Methoden andere Gewebsbestandteile zur Darstellung gebracht waren. Wir wollen uns auf die beiden Zonen des Infundibulum beschränken. Aus Schnitten einer nach *Nissl* gefärbten Serie geht hervor, daß die beiden Zonen in ihrem Zellgehalt verschieden sind. Die Zona interna infundibuli ist (so wie dies *Nowakowski* für die Katze hervorgehoben hat), sehr reich an dichtstehenden Pituizyten, während die Zona externa ausgesprochen zellarm ist; es ist ein heller Saum, der sich sowohl von der Zona interna als von der außen anliegenden zellreichen Pars infundibularis adenohypophyseus durch seine Zellarmut abhebt.

An Hand von Bodian- oder Palmgren-Präparaten haben wir uns davon überzeugt, daß sich die beiden Zonen des Infundibulum fibrillo-architektonisch scharf voneinander unterscheiden. In der Zona interna liegen die dicken, mehr oder weniger parallel angeordneten Nervenfasern des Tractus supraoptico-hypophyseus, während die Zona externa erfüllt ist von dem feinen Nervenplexus, den wir allerdings nur schwer darstellen konnten. Jedenfalls war wieder deutlich festzustellen, daß der Tractus supraoptico-hypophyseus in der inneren Zone und das feine Nervenfasernetz in der äußeren Zone weitgehend voneinander unabhängig sind (Näheres bei *Spatz* und *Wingstrand*, bei Carnivoren und Vögeln).

Endlich haben wir bei Macacus rhesus auch die *Gomori*sche Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin-Methode angewandt und haben wieder diese Methode mit der Tuscheinjektion der Gefäße kombiniert. Dabei ergab sich einwandfrei, daß in der Zona interna, also im Gebiet der Nervenfasern des Tractus supraoptico-hypophyseus, sehr reichlich blau gefärbtes Neurosekret auftritt (wenn auch nicht in so dichten Massen wie im Hinterlappen), während in der Zona externa infundibuli dieses Neurosekret praktisch fehlt. Der Unterschied ist außerordentlich eindrucksvoll.

Bei Anwendung verschiedener Methoden sieht man, daß die langen, massigen Gefäßschlingen in der Zona interna infundibuli von zellarmen „Scheiden" umgeben sind, wie dies bereits *Popa* und *Fielding* beobachteten. Wir stellen fest, daß das Gewebe dieser „Scheiden" bei Anwendung verschiedener Methoden eine sehr ähnliche Struktur aufweist, wie sie in der Zona externa vorliegt. Der Gedanke liegt nahe, daß diese Gefäße beim Eindringen in die Zona interna Gewebe von Art der Zona externa mit sich genommen haben könnten. Diese Scheiden verhalten sich auch innerhalb der gomoripositiven Umgebung der Zona interna gomorinegativ.

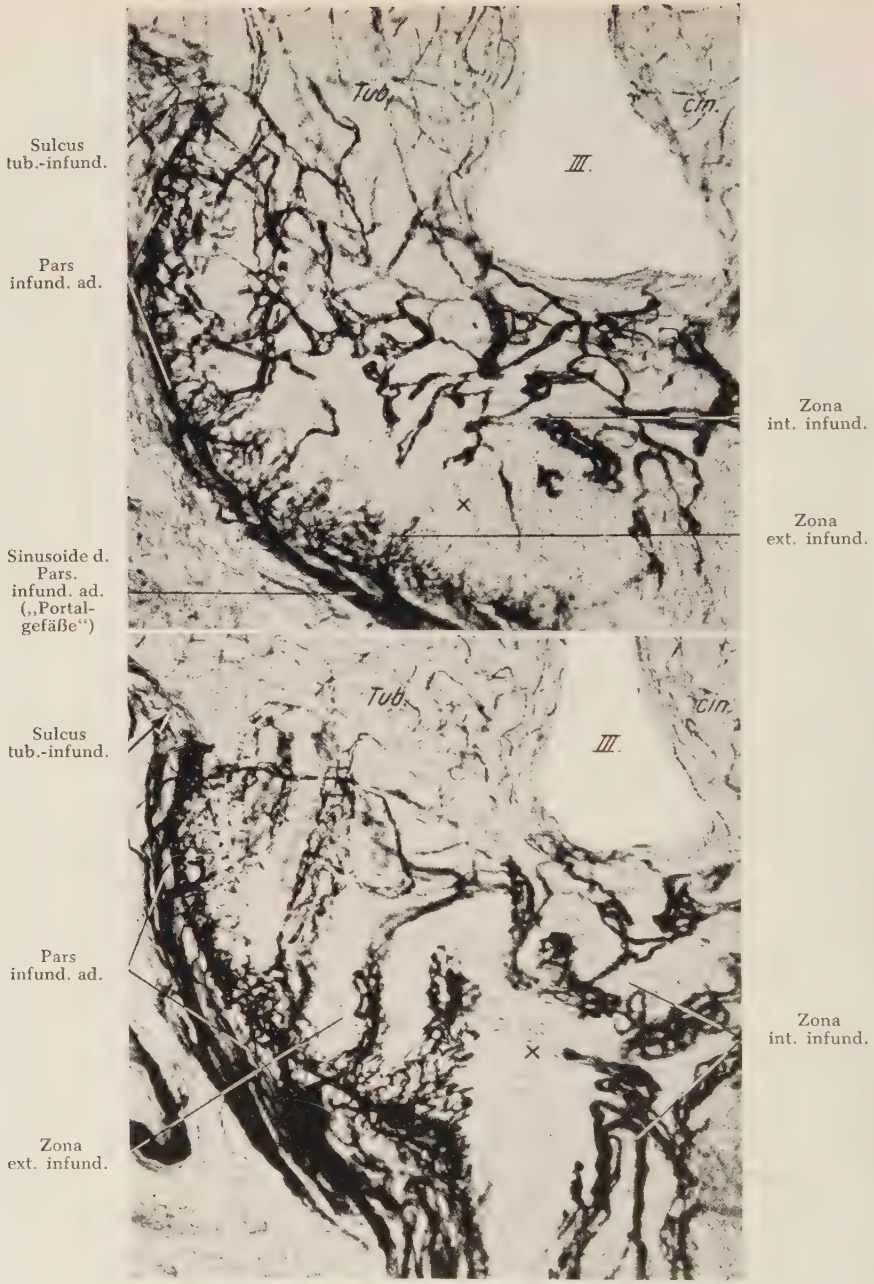


Abb. 14 a und b. *Rhesusaffe* (E 2, 20 und 22). Proximale Hypophyse. Tuscheinjektion, frontal, 200 µ. Zarte Gefäße in netzartiger Anordnung in der Zona externa infundibuli. Grobe, konvolutartige, komplizierte Gefäßschlingen in der Zona interna. Beide Gefäßareale ventral durch einen gefäßlosen Abschnitt „×" voneinander getrennt. Lateral zahlreiche Kommunikationen erkennbar. (Abb. 14 a ist ein Ausschnitt von Abb. 13 a; Abb. 14 b: entsprechender Ausschnitt eines Präparates der gleichen Serie, das dem in Abb. 13 b dargestellten Schnitt folgt. (Vergr. 70mal.)

Beim Rhesusaffen gehören, ähnlich wie bei den beiden untersuchten Carnivoren, die beiden Zonen des Infundibulum zwei verschiedenen zentralnervösen hypothalamo-hypophysären Systemen an. Diese beiden Zonen unterscheiden sich sowohl bezüglich des Zellgehaltes, als der Fibrilloarchitektonik wie auch bezüglich des Vorkommens von gomoripositivem Neurosekret und, wie wir sahen, auch hinsichtlich ihrer *Angioarchitektonik* deutlich voneinander.

E. Übersicht über die Befunde und Epikrise

Wir wollen zunächst die angioarchitektonischen Befunde zusammenfassen, die bei Hund und Katze sowie beim Rhesusaffen gemeinschaftlich vorkommen, um nachher auf gewisse artgebundene Besonderheiten einzugehen. Es sei nochmals bemerkt, daß „angioarchitektonische Einheiten" *nicht* mit vaskulären Versorgungsgebieten identisch sind.

I. Angioarchitektonische Befunde, die den untersuchten Tieren gemeinschaftlich sind

a) Hypothalamus

1. In Übereinstimmung mit *Wislocki* (bei der Katze) und *Wislocki* und *King* (beim Rhesusaffen) ist zunächst festzustellen, daß ein *elementarer angioarchitektonischer Unterschied* vorliegt zwischen dem Gefäßnetz des *Hypothalamus*, das (ebenso wie das allgemeine cerebrale Gefäßnetz) ein Kontinuum im Sinne *Pfeifers* darstellt, und dem Bild in der anschließenden Neurohypophyse. Die Grenze ist recht scharf trotz bestehender Anastomosen (die beim Rhesusaffen sogar recht ausgesprochen sind). Die Sonderstellung der Neurohypophyse geht hieraus klar hervor. „Die Neurohypophyse ist ein scharf begrenztes Organ für sich" (*Spatz* [1954]), obwohl sie aus einer Ausstülpung des Bodens des Hypothalamus entsteht und obwohl ihre zentralen Nervenfasern die Fortsetzung von zwei Neuronensystemen des markarmen Hypothalamus darstellen.

2. *Innerhalb des markarmen* (mit der Hypophyse verbundenen) *Hypothalamus unterscheiden sich die Ursprungsgebiete des supraoptico-hypophysären Systems deutlich vom Ursprungsgebiet des tubero-hypophysären Systems.* Wie schon durch *Pfeifer* und andere bekannt ist, sind der Nucleus supraopticus und der Nucleus paraventricularis durch ein scharf begrenztes, ungewöhnlich dichtes Kapillarnetz ausgezeichnet; die Grenzen der Kerne sind am Injektionspräparat ohne weiteres zu erkennen. Dagegen findet sich im Tuber cinereum ein unscharf begrenztes lockeres Netz von sehr zarten Gefäßen. Innerhalb des Tuber war uns auf Grund der Angioarchitektonik eine Abgrenzung von einzelnen Zellterritorien nicht möglich.

3. Im Bereich des markreichen (mit der Hypophyse nicht verbundenen) Hypothalamus heben sich einerseits das Corpus mamillare und anderseits das Corpus subthalamicum von *Luys* durch ihr enges, markantes Gefäßnetz scharf von dem diffusen, weitmaschigen Gefäßnetz des Tuber cinereum ab.

b) Proximale (supraselläre) Hypophyse

1. Das *Infundibulum* ist von seinem Ansatz am markarmen Hypothalamus an (der äußerlich durch den Sulcus tubero-infundibularis gekennzeichnet wird) durch das Vorherrschen von eigentümlichen schlingenartigen Gefäßen (den „infundibulären Spezialgefäßen" *Nowakowskis*) wohl charakterisiert. Das angioarchitektonische Bild ändert sich da, wo die „Tuberstrecke" (*Diepen, Engelhardt* und *Smith* [1954]) des Tractus supraoptico-hypophyseus in die „Infundibulumstrecke" übergeht. Innerhalb des Infundibulum gibt es auch wieder einen deutlichen angioarchitektonischen Unterschied; er betrifft die Zona interna infundibuli einerseits und die Zona externa andererseits. Die Zona interna, die im übrigen durch ihren Reichtum an Pituizyten, durch die kräftigen, parallel angeordneten Nervenfasern des Tractus supraoptico-hypophyseus und durch ihren Gehalt an mit der Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin-Methode *Gomoris* blau färbbaren neurosekretorischen Produkten ausgezeichnet ist, enthält isolierte, schlingenförmige, lange, grobkalibrige und im Endstück torquierte Spezialgefäße. Die Zona externa infundibuli dagegen, die durch ihre Zellarmut, ihren dichten Endplexus von sehr feinen Nervenfasern (aus dem Tractus tubero-hypophyseus) und durch das Fehlen von Neurosekret der genannten Art charakterisiert ist, wird angioarchitektonisch durch kurze, zartere, meistens durch Querverbindungen miteinander verbundene Schlingen gekennzeichnet*. Alle Spezialgefäße gehen aus der drüsenzellhaltigen Pars infundibularis adenohypophyseos bzw. dem Mantelplexus hervor, wenn sie auch in wechselndem Ausmaß offenbar auch Blut aus dem Gefäßnetz des Tuber cinereum erhalten mögen. — *Innere und äußere Zone des Infundibulum, die den beiden verschiedenen hypothalamo-hypophysären Systemen angehören, sind also auch angioarchitektonisch verschiedenartig, ebenso wie sie sich zyto- und fibrilloarchitektonisch sowie in Hinsicht auf das Vorkommen von Neurosekret voneinander unterscheiden.*

2. Die *Pars infundibularis* der Adenohypophyse, welche mit der Zona externa infundibuli die proximale adeno-neurohypophysäre Kontaktfläche bildet, ist durch ihr engmaschiges Gefäßnetz (Mantelplexus) und durch gröbere, längsverlaufende Gefäße (Sinusoide) gekennzeichnet. Distalwärts setzt sich der Mantelplexus der Pars infundibularis in den Mantelplexus des

* Die langen isolierten Schlingen der Zona interna infundibuli und die kurzen, meistens miteinander verbundenen Schlingen der Zona externa infundibuli zeigen im Perdraubild auch Unterschiede in ihrem Wandaufbau. Wir beabsichtigen, auf dieses unterschiedliche Verhalten in einer folgenden Mitteilung einzugehen. — Anmerkung bei der Korrektur: *Brettschneider* hat soeben zwei Typen von Spezialgefäßen auch beim Pferd beschrieben (Morph. Jb. *96* [1955], 265—384). Diese Befunde stehen mit unseren Beobachtungen im Einklang (Abb. 58 und 59). Unsere *kurzen* Spezialgefäßschlingen der äußeren Zone entsprechen den Spezialgefäßen I. Ordnung von *Brettschneider;* unsere langen Spezialgefäßschlingen fallen dagegen unter die Gruppe der II. Ordnung dieses Autors (wenn auch nur zum Teil; denn *Brettschneider* beschreibt beim Pferd noch eine weitere Gruppe von Gefäßen, die sogenannten „Exhaustergefäße". Letztere haben wir an Hand unseres Materials nicht als eine besondere Gruppe herausgestellt).

Zwischenstückes fort, während die Sinusoide zum Vorderlappen weiterziehen.

c) Distale (intraselläre) Hypophyse

1. Das „Zwischenstück" (infundibular stem), das die Fortsetzung der Zona interna infundibuli darstellt und wie diese nur längs verlaufende Nervenfasern des Tractus supraoptico-hypophyseus enthält, ist relativ gefäßarm; sie bekommt schlingenartige Gefäße aus dem Mantelplexus.

2. Im Hinterlappen endlich, dem am weitesten distal gelegenen Abschnitt der Neurohypophyse, findet sich ein charakteristisches, dichtes Netz von Kapillaren, die durch ihr engeres Lumen sich deutlich von den weiten Sinuskapillaren des Vorderlappens unterscheiden. Dieses Gefäßnetz ist ferner auch anders gebaut als das des Hypothalamus.

Die Angioarchitektonik der Neurohypophyse als Ganzes gesehen, zeigt zunächst einen elementaren Unterschied gegenüber der Angioarchitektonik des benachbarten markarmen Hypothalamus. Sodann ist festzustellen, daß das angioarchitektonische Bild innerhalb der einzelnen Abschnitte der Neurohypophyse in regelmäßiger Weise wechselt.

3. Die dem Hinterlappen anliegende Pars intermedia der Adenohypophyse wird von dem zuletzt genannten Gefäßnetz des Hinterlappens bzw. von einer „Intermediärplexus" genannten Verdichtungszone vaskularisiert. Die schmalen Anteile der Pars intermedia sind außerordentlich gefäßarm bzw. sogar gefäßlos, so daß eine Ernährung durch Diffusion (ausgehend vom Gefäßnetz des Hinterlappens) angenommen werden muß. In breiteren Anteilen der Pars intermedia sieht man zierliche, untereinander arkadenartig verbundene Schleifen, die vom Gefäßnetz des Hinterlappens eintreten. Es fällt auf, daß hier ein Teil der Adenohypophyse von dem neurohypophysären Partner, nämlich dem Hinterlappen, vaskularisiert wird, während die proximal vom Hinterlappen gelegenen Abschnitte der Neurohypophyse, das sind das Zwischenstück und das Infundibulum, wenigstens größtenteils durch den „Mantelplexus" der darunterliegenden adenohypophysären Abschnitte ernährt werden.

4. Der Vorderlappen hat ein besonders dichtes Netz von weiten Sinuskapillaren, das durch die Portalgefäße mit dem Gefäßnetz der Pars infundibularis verbunden ist. Der Vorderlappen ist der blutreichste Teil der ganzen Hypophyse.

Beim Vergleich der beiden hypothalamo-hypophysären Systeme hinsichtlich ihrer Angioarchitektonik ergibt sich folgendes: Der Ursprungsort der Neurone des *supraoptico-hypophysären Systems* ist durch sein ganz besonders enges Kapillarnetz ausgezeichnet. Die Nervenfasern passieren dann in ihrer „Tuberstrecke" das durch sein lockeres und zartes Kapillarnetz ausgezeichnete Tuber cinereum. Wenn mit dem Eintritt der Fasern in die Neurohypophyse die „Infundibulumstrecke" beginnt, herrscht in der Zona interna infundibuli das Bild der langen, grobkalibrigen, gewundenen Gefäßschlingen. Im Bereich der Endigungen der Neurone, im Hinterlappen, end-

lich liegt wieder ein enges Netz vor, das unmittelbar an den allgemeinen Kreislauf angeschlossen ist, und das sich wieder anders verhält als das enge Kapillarnetz der Ursprungskerne. — Das Ursprungsgebiet des *tubero-hypophysären Systems* besitzt ein lockeres und sehr zartes Gefäßnetz und am Ort der Nervenfaserendigungen, das ist in der äußeren Zone des Infundibulum, liegt ein feines, dichtes Netz von untereinander verbundenen Kapillarschlingen vor, die von dem Gefäßnetz der Pars infundibularis adenohypophyseus bzw. vom Mantelplexus gespeist werden. Das Infundibulum ist nach *Spatz* zum größeren Teil nicht an den allgemeinen Kreislauf angeschlossen, sondern es wird an seiner Kontaktfläche auf dem Umweg über das Gefäßnetz der Pars infundibularis adenohypophyseos ernährt.

II. Artgebundene Besonderheiten der Angioarchitektonik

Im Bereich des Hypothalamus haben wir bei den von uns untersuchten Tieren *keine* artgebundenen grundsätzlichen Unterschiede gefunden. Die Besonderheiten, von denen die Rede sein soll, beziehen sich auf die proximale und distale Hypophyse und hängen wohl großenteils mit Verschiedenheiten des Baues bei den beiden Carnivoren einerseits und dem von uns untersuchten Primaten andererseits zusammen.

Während bei Hund und Katze die genannten groben Gefäßschlingen in fast radiärer Anordnung vom Mantelplexus aus durch die äußere Zone hindurch bis in die innere Zone des Infundibulum eindringen und teilweise in Ventrikelnähe (ausgedehnter Recessus infundibularis!) zwischen den Nervenfasern des supraoptico-hypophysären Systems endigen, verlaufen diese groben Schlingen beim Rhesusaffen zwar auch in der inneren Zone (hier besser gesagt im Zentrum, da der Stiel kompakt ist), sie ziehen aber in der Richtung der Achse des Hypophysenstieles von proximal nach distal. Wie aus dem Sagittalschnitt (Abb. 11) hervorgeht, machen diese Schlingen unter Abgabe zahlreicher Sekundärschlingen die Biegung des soliden Infundibulum und des darauf folgenden Zwischenstückes mit. Während diese Gefäßschlingen bei der Katze in fast regelmäßigen Abständen insbesondere von der medio-ventralen Wand des Infundibulum einstrahlen, entspringen sie beim Rhesusaffen offenbar von einem proximal gelegenen, lateralen Abschnitt des Mantelplexus und haben hier außerdem reichlich Anastomosen mit dem Netz des Tuber cinereum. Während bei der Katze laterale Bezirke des Infundibulum und die Radix durch ihre Gefäßarmut auffallen, fehlt beim Rhesusaffen ein solches gefäßarmes Gebiet lateral.

Gewisse angioarchitektonische Unterschiede im Bereich der distalen (intrasellären) Hypophyse dürften mit dem Fehlen einer Hypophysenhöhle und damit einer Umschlagszone sowie mit der relativ geringen Ausbildung der Pars intermedia bei dem Primaten gegenüber den beiden Carnivoren in Zusammenhang stehen. Während das Zwischenstück bei den Carnivoren vom anliegenden Mantelplexus aus durch kurze Schlingen vaskularisiert wird, findet man hier beim Affen hauptsächlich jene langen Schlingen, die von proximalen Anteilen des infundibulären Mantelplexus absteigen. Wäh-

rend endlich bei der Katze im Zusammenhang mit der Aushöhlung des Hinterlappens ein zentraler Anteil mit eigener Angioarchitektonik abgrenzbar ist, tritt bei dem Affen ein solcher „Hilus" nicht sehr deutlich hervor.

Wie ist das regelmäßige Auftreten der lokalen angioarchitektonischen Besonderheiten zu erklären? Wir möchten zunächst auf entwicklungsgeschichtliche Gesichtspunkte hinweisen, die besonders von *Spalteholz* (1926) hervorgehoben worden sind (Literatur siehe dort). Allen Hohlorganen, zu denen auch das Zentralnervensystem gehört, ist gemeinsam, daß sie auf frühen embryonalen Phasen durch ein die äußere Oberfläche bedeckendes, sehr gefäßreiches, leptomeningeales Netz (zweidimensionales Netz von *Spalteholz*, „meninx primitiva") ernährt werden*. In dieser Phase der Entwicklung ist die Wand des Hohlsystems noch dünn; die Ernährung durch das periphere Gefäßnetz erfolgt dabei offenbar, wie es auch *Spalteholz* ausspricht, durch *Diffusion*. Bei bestimmten niederen Wirbeltieren, bei Petromyzonten, genügt dieser Zustand eines peripheren zweidimensionalen Netzes im Bereich des Rückenmarkes den Bedürfnissen dauernd (*Sterzi* u. a). Bei den Petromyzonten geschieht auch die Vaskularisation des Gehirns noch auf eine primitive Weise: es treten zwar vom peripheren Netz Gefäße in das Innere des Organes ein, sie bilden hier aber kein Netz, sondern es sind einfache Gefäßschlingen, die radiär in die nervöse Substanz einstrahlen und manchmal bis in die Nähe des Ventrikels gelangen. Es handelt sich hier also offenbar um „Endgefäße". Ähnliche Verhältnisse waren schon vorher bei anderen niederen Wirbeltieren festgestellt worden *(Schöbl, Sterzi)*. Unter den Säugetieren findet sich dieser Zustand, wie wir heute wissen, noch bei Opossum wieder (*Wislocki* und *Campbell* [1937], *Wislocki* [1939], *Scharrer* [1938, 1944]). Für gewöhnlich aber verbinden sich die in die Wand des Neuralrohres im embryonalen Zustand eindringenden Gefäße zu einem Netz (dreidimensionales Gefäßnetz nach *Spalteholz*), aus dem im Endzustand das Gefäßkontinuum von *Pfeifer* resultiert. Das dreidimensionale Gefäßnetz ist nun nicht überall gleichartig, sondern es zeigt, wie bereits *Spalteholz* wußte, lokale Unterschiede, die nicht nur von der zunehmenden Dicke der Wand des Neuralrohres, sondern auch von dessen örtlichen Differenzierung abhängen. Wir müssen uns vorstellen, daß die lokale Beschaffenheit des Parenchyms, die morphologisch in den örtlichen Eigentümlichkeiten der Zyto- und Fibrilloarchitektonik zum Ausdruck kommen, die eindringenden Gefäße — sie mögen kommen woher auch immer — veranlassen, sich innerhalb des betreffenden Territoriums in einer ganz bestimmten Weise auszubreiten und anzuordnen. Wahrscheinlich spielen dabei unter anderem lokale Differenzen des geringeren oder höheren Sauerstoffbedarfes des örtlichen Parenchyms eine Rolle (mehr lockeres oder mehr enges Gefäßnetz). Jedenfalls darf man annehmen, daß die lokale Angioarchitektonik den lokalen Bedürfnissen des Parenchyms angepaßt ist. (Siehe Literaturangabe in Anmerkung S. 170 unten.)

* Dagegen bildet sich nach *Spalteholz* bei solid angelegten Organen von Anfang an ein Gefäßnetz im Innern.

Die Neurohypophyse, dieser auch sonst so eigenartig differenzierte Neuralrohrabschnitt, weist in ihren proximalen Teilen in mancher Hinsicht Züge auf, die an primitive Zustände erinnern. Bei der erwachsenen Katze, wie bei vielen anderen Tieren, besitzen die schmalen lateralen Abschnitte des Infundibulum keine einstrahlenden Gefäße. Wie aus den Untersuchungen von *R. Diepen* an niederen Wirbeltieren hervorgeht, fehlen bei Amphibien und auch bisweilen bei Reptilien die infundibulären Spezialgefäße völlig. Weitere vergleichend-anatomische Befunde siehe *Diepen*. 1. Symposion der Dtsch. Ges. f. Endokrinologie, 1953. Bei der neugeborenen Maus ist, wie *H. Becker* eben zeigte, das Infundibulum sogar noch in gesamter Ausdehnung gefäßlos, während später nur an der charakteristischen medialen Stelle die Spezialgefäße einstrahlen. Vgl. entsprechende Ergebnisse der Untersuchungen von *Niemineva* (1950) an menschlichen Föten.

An der äußeren Oberfläche des Infundibulum liegt die gefäßreiche Pars infundibularis adenohypophyseos; von ihr aus nehmen in den medialen Abschnitten die infundibulären Spezialgefäße ihren Ausgang und sie muß auch die gefäßlosen lateralen Partien ernähren. Das heißt: der Pars infundibularis (bzw. ihrem Mantelplexus) kommt hier die Rolle einer Meninx primitiva zu*. *H. Becker* und *Spatz* kamen auch bereits zu dem Schluß, daß die Ernährung der gefäßlosen Infundibulumstrecken vom peripheren Gefäßnetz aus durch Diffusion erfolgen müsse. In den medialen Partien aber, wo Spezialgefäße in das Infundibulum einsprießen, da verhalten sich diese, jedenfalls soweit sie zu dem langen Typus gehören und bis in die Zona interna gelangen, wie isolierte schlingenförmige Endgefäße. Die Bilder erinnern tatsächlich sehr an die schönen Injektionspräparate *Wislockis* (1939) von Opossumembryonen. Der Schlingencharakter der infundibulären Spezialgefäße ist auch bei Primaten, einschließlich dem Menschen, erkenn-

* Allerdings darf das Netz der drüsenzellhaltigen Pars infundibularis an der Kontaktfläche nicht der Meninx primitiva gleichgesetzt werden. *Wislocki* hat in seiner embryologischen Untersuchung (1937) die Entwicklung der Angioarchitektonik der menschlichen Hypophyse im Zusammenhang mit der Differenzierung der Hirnhäute betrachtet und gefunden, daß hier von der primitiven Meninx aus — („pial-hypophyseal-plexus") genannt — die Blutgefäße sowohl in den adeno- wie auch in den neurohypophysären Anteil vordringen. Es geht aber auch aus diesen Untersuchungen hervor, daß sich das mesenchymale Gewebe im Bereich des adeno-neurohypophysären Kontaktes besonders differenziert und anordnet. Schließlich betont *Wislocki*, daß nur im Bereich der suprasellären Hypophyse („suprasellar region") und nicht in der Umgebung der intrasellären Hypophyse ein Subarachnoidealraum und ein Duralraum vorliegen (vgl. *Ferner*, 1954). Eine Frage ist es — *Wislocki* geht nicht näher hierauf ein — ob die Pia *über* die Pars infundibularis (d. h. basal von ihr) hinwegzieht, wie es *Atwell* (1926) meinte, oder ob das zwischen Pars infundibularis und Infundibulum liegende Mesenchym die Fortsetzung der Pia ist. Letzteres möchten wir auf Grund eigener Beobachtungen und an Hand der Befunde von *Wislocki* nicht annehmen. Anderseits trifft auch die Vorstellung, daß die Pia über die Pars infundibularis hinwegzieht, *nicht* das Richtige. Unseres Erachtens liegt die Pars infundibularis *intrapial*, und das zwischen *ihr* und dem Infundibulum liegende Mesenchym ist nur ein Teil eines adeno-hypophysären Netzes.

bar, während sich im Bereich des Hinterlappens, des distalen Abschnittes der Neurohypophyse, ein dreidimensionales Netz im Sinne von *Spalteholz* bildet.

Es sei darauf hingewiesen, daß im Bereich der Neurohypophyse auch sonst primitive Merkmale vorkommen. Die Nervenfasern sind marklos bzw. sie werden beim Eintritt in die Neurohypophyse marklos (wie bei Maus, Pferd und Elefant) und sie neigen während ihrer neurosekretorischen Tätigkeit zum physiologischen Verbrauch mit Ersatz durch Regeneration *(V. Gaupp* und *Spatz).* Ferner treten im Infundibulum Gliafasern zurück, und Ependymfasern herrschen vor.

Es ist nun keineswegs unsere Meinung, daß die Besonderheiten der Angioarchitektonik bestimmter Abschnitte der Neurohypophyse ohne weiteres durch ein Stehenbleiben auf einer primitiven Entwicklungsstufe zu erklären sind. Es sind sicher noch weitere Gesichtspunkte zu berücksichtigen, die mit der besonderen Differenzierung der zur Neurohypophyse gewordenen Neuralrohrabschnitte zusammenhängen.

Folgender Eigenarten der Abschnitte der Neurohypophyse sei dabei gedacht: 1. Der neurohypophysäre Endabschnitt, der Hinterlappen, übt mittels seiner neurosekretorischen Tätigkeit die Funktion einer endokrinen Drüse aus; seine Produkte gelangen unmittelbar in den allgemeinen Kreislauf. Zwar hat der Hinterlappen bei vielen Tieren auch einen adeno-neurohypophysären Kontakt (distale Kontaktfläche im Bereich der Berührung mit der Pars intermedia), aber bei manchen Tieren fehlt er. Wenn eine Pars intermedia existiert, so wird sie, wo sie gefäßhaltig ist, von zarten Gefäßen des neurohypophysären Partners her ernährt. 2. Die Konstanz des proximalen adeno-neurohypophysären Kontaktes mit der Folge einer Bildung von zwei Zonen (Z. externa und interna infundibuli). Der Zeitpunkt der Kontaktbildung zwischen Infundibulum und Adenohypophyse in der Ontogenese spielt hinsichtlich des Unterschiedes zwischen dem proximalen lateralen und proximalen ventro-medialen Kontakt offenbar eine Rolle, und 3. die enge Beziehung des Infundibulum zum Ventrikel.

Es muß eine Beziehung bestehen zwischen der sich unter dem Einfluß des Kontaktes mit der Adenohypophyse differenzierenden proximalen Neurohypophyse (des Infundibulum) und der Anordnung, also der Architektonik, der aus dem Drüsenteil hervorgehenden Gefäße.

Heute setzt sich die Überzeugung durch, daß die Stelle des proximalen Kontaktes den Ort der funktionellen Verbindung zwischen Hypothalamus (das ist hier Tuber cinereum) und Adenohypophyse (das ist letzten Endes Vorderlappen) auf dem Wege über das Infundibulum darstellt. Die Angioarchitektonik des Infundibulum, speziell seiner äußeren Zone, spielt in diesen besonderen Beziehungen offenbar eine Rolle.

Bezüglich der nervösen Verknüpfung an der proximalen adeno-neurohypophysären Kontaktfläche und bezüglich der Rolle, welche dabei die Gefäßschlingen und die Portalgefäße* spielen, gehen die Meinungen heute noch auseinander. Es ist nicht unsere Absicht, zu den einander widersprechenden Hypothesen hier Stellung zu nehmen.

---

* Über die Entwicklung der sogenannten Portalgefäße gibt es Untersuchungen von *Espinasse* (1933) und *Niemineva* (1950).

Zusammenfassung

1. Angioarchitektonik bestimmter Territorien ist unabhängig von vaskulären Versorgungsgebieten.

2. Die Angioarchitektonik des Hypothalamus unterscheidet sich in elementarer Weise von der des ansetzenden Abschnittes der Neurohypophyse, des Infundibulum.

3. Innerhalb des mit der Hypophyse verbundenen „Markarmen Hypothalamus" besteht ein sehr markanter angioarchitektonischer Unterschied: die großzelligen Ursprungskerne des Tractus supraoptico-hypophyseus (Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis) besitzen ein sehr enges, scharf umschriebenes Kapillarnetz; das kleinzellige Tuber cinereum, aus dem der Tractus tubero-hypophyseus *(Wingstrand)* entspringt, hat ein lockeres, zartes, unscharf begrenztes Netz.

4. Die gomoripositive *Zona interna infundibuli* (Tractus supraoptico-hypophyseus) ist durch isolierte, lange, grobkalibrige, gewundene Schlingen gekennzeichnet. Für die gomorinegative *Zona externa infundibuli* (Endplexus des Tractus tubero-hypophyseus) sind kurze, feine, meistenteils netzartig miteinander verbundene Schlingen charakteristisch. In beiden Fällen ist der Ursprungsort der Gefäße des Mantelplexus der Pars infundibularis adenohypophyseos (Pars tuberalis) an der konstanten proximalen Kontaktfläche.

5. Im Zwischenstück liegen wieder etwas andere angioarchitektonische Verhältnisse vor, ebenso im „Hilus" des Hinterlappens (soweit vorhanden). Der Hauptteil des Hinterlappens, d. i. der Ort der Endigungen des Tractus supraoptico-hypophyseus, ist durch ein dichtes Netz von engen Kapillaren gekennzeichnet. Es kontrastiert mit dem Netz der weiten Sinuskapillaren des Vorderlappens.

6. Die großenteils gefäßlose Pars intermedia wird an der distalen Kontaktfläche zum Hinterlappen von dessen Gefäßnetz bzw. vom Intermediärplexus ernährt. Auf gegensätzliche Verhältnisse an der distalen und an der proximalen Kontaktfläche wird hingewiesen.

7. Unterschiede der Angioarchitektonik bei Hund und Katze einerseits und Macacus rhesus anderseits werden besprochen.

8. Laterale Partien des Infundibulum bei der Katze werden vom Mantelplexus der Pars infundibularis adenohypophyseos ernährt, ohne daß Gefäße in das nervöse Gewebe eindringen. Dieser Zustand wird verglichen mit dem des gefäßlosen embryonalen Neuralrohres und dessen Ernährung durch das zweidimensionale Gefäßnetz der Meninx primitiva. Die Schlingenform der Gefäße des Infundibulum wird verglichen mit den schlingenförmigen Endgefäßen bei niederen Wirbeltieren und beim Opossum. Auf die Bedeutung des adeno-neurohypophysären Kontaktes für die unterschiedliche Angioarchitektonik wird hingewiesen.

9. Jeder Abschnitt der beiden von uns unterschiedenen hypophysär-hypothalamischen Systeme hat seine besondere Angioarchitektonik. Dies spricht für die Annahme, daß den einzelnen Abschnitten der beiden Systeme Besonderheiten der Funktion zukommen.

Summary

1. The angioarchitecture of certain regions is independent of territories of vascular supply.

2. The angioarchitecture of the hypothalamus differs fundamentally from that of the adjoining portion of the neurohypophysis, the infundibulum.

3. Within the "myelin-poor hypothalamus", which is connected with the hypophysis, there is a very striking angioarchitectural difference: the large-celled

nuclei of origin of the supraoptico-hypophyseal tract (nucleus supraopticus and nucleus paraventricularis) have a very dense, sharply circumscribed capillary network; the small celled tuber cinereum, from which the tubero-hypophyseal tract arises *(Wingstrand)* has a loose-textured delicate network without sharply demarcated borders.

4. The gomoripositive *zona interna infundibuli* (tractus supraoptico-hypophyseos) is characterized by isolated, long twisted loops of large caliber. Characteristic for the gomorinegative *zona externa infundibuli* (end-plexus of the tubero-hypophyseal tract) are short fine loops connected with one another in a meshwork. In both instances the origin of these vessels is in the mantle-plexus of the *pars infundibularis adenohypophyseos* (= pars tuberalis) along the constant proximal adenoneurohypophyseal contact surface (adeno-neurohypophysäre Kontaktfläche).

5. In the infundibular stem ("Zwischenstück"), the situation is somewhat different — likewise in the "hilus" of the posterior lobe (if present). The principal part of the posterior lobe, i. e. the locus of termination of the supraoptico-hypophyseal tract, is characterized by a dense network of narrow capillaries. This contrasts with the network of wide sinusoidal capillaries of the anterior lobe.

6. The largely avascular *pars intermedia* along the distal surface of contact with the posterior lobe is nourished by vessels of the posterior lobe or more specifically from the *plexus intermedius*. Contrasting conditions are pointed out in the distal and proximal contact surfaces.

7. Angioarchitectural differences between cat and dog on the one hand, and *Macacus rhesus* on the other, are discussed.

8. Lateral portions of the infundibulum in the cat are nourished by the mantle plexus of the pars infundibularis adenohypophyseos without penetration of the neural tissue by the vessels. This state of affairs is compared with that in the avascular embryonal neural tube and its nourishment by the two-dimensional vascular network of the *„meninx primitiva"*. The loop-form of the vessels of the infundibulum is compared with the looped end-vessels in lower vertebrates and in the opossum. The significance of the contact surface between adeno- and neurohypophysis with respect to differing angioarchitecture is pointed out.

9. Each part of the two hypophyseal-hypothalamic systems which we distinguish, has a specific angioarchitecture. This fact gives rise to the concept of a specific functional significance of each part.

Literatur

Assenmacher, I., La vascularisation du complexe hypophysaire chez le canard domestique. Arch. anat. microsc., Paris, *41* (1952), 69—152. — *Atwell, W. J.*, The development of the hypophysis cerebri in man, with special reference to the pars tuberalis. Amer. J. Anat. *37* (1926), 159—194. — *Bargmann, W.*, Über die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse. Zschr. Zellforsch. *34* (1949), 610—634. — *Bargmann, W.*, Neurosekretion und hypothalamisch-hypophysäres System. Verh. Anat. Ges. (Mainz). Anat. Anz. Erg.-H., 100 (1953). — *Becker, H.*, Hypophyse und Hypothalamus bei der weißen Maus. Dtsch. Zschr. Nervenhk. *173* (1955), 123—160. — *Benda, C.*, Beiträge zur normalen und pathologischen Morphologie der Hypophyse. Verh. Dtsch. path. Ges. Tg. Danzig 1927, S. 185. — *Benoit, J.*, und *I. Assenmacher*, Rapport entre la stimulation sexuelle préhypophysaire et la neurosécrétion chez l'oiseau. Arch. anat. microsc., Paris *42* (1953), 334—386. — *Benoit, J.*, und *I. Assenmacher*, Le contrôle

hypothalamique de l'activité préhypophysaire gonadotrope. J. physiol. Paris. *47* (1955), 427—567 (Literatur). — *Christ, J.*, Zur Anatomie des Tuber cinereum beim erwachsenen Menschen. Dtsch. Zschr. Nervenhk. *165* (1951), 340—408. — *Christ, J.*, Über den Nucleus infundibularis beim erwachsenen Menschen. Acta neuroveget. Wien, *3* (1951), 267—285. — *McConnell, E. M.*, The arterial blood supply of the human hypophysis cerebri. Anat. Rec. *115* (1953), 175—203. — *Denkhaus, R.*, Über die Angioarchitektonik des Nucleus hypothalamicus. Arch. Psychiatr. *115* (1943), 61—81. — *Diepen, R.*, Über Lage- und Formveränderungen des Hypothalamus und des Infundibulum in Phylogenese und Ontogenese. Dtsch. Zschr. Nervenhk. *159* (1948), 340—358. — *Diepen, R.*, Vergleichend-anatomische Untersuchungen über das Hypophysen-Hypothalamussystem bei Reptilien und Amphibien. Verh. Anat. Ges. (Marburg), Anat. Anz., Erg.-H., Bd. *99* (1952), 79—89. — *Diepen, R.*, Über das Hypophysen-Hypothalamussystem bei Knochenfischen. Verh. Anat. Ges. (Mainz), Anat. Anz., Erg.-H., Bd. *100* (1953), 111—122. — *Diepen, R.*, Zur vergleichenden Anatomie des Hypophysen-Hypothalamussystems. 1. Symp. Dtsch. Endokrin. Ges., Hamburg (1953), 45—64. — *Diepen, R., Fr. Engelhardt, V. Smith-Agreda*, Über Ort und Art der Entstehung des Neurosekretes im supraoptico-hypophysären System bei Hund und Katze. Verh. Anat. Ges. (Münster), Anat. Anz. Erg.-H., Bd. *101* (1954), 276—288. — *Diepen, R., Fr. Engelhardt, V. Smith-Agreda*, Sobre el lugar y manera del origen de la neurosecretion en el sistema supraoptico-hipofisario. An. Anat. *3* (1954), 83—90, Granada. — *Diepen, R., P. Janssen, Fr. Engelhardt* und *H. Spatz*, Untersuchungen am Gehirn des Afrikanischen Elefanten (Loxodonta africana). Acta neurol. psychiatr. Belg. (1955), im Druck. — *d'Espinasse, P.*, The development of the hypothalamo-portal-system in man. J. Anat., London, *68* (1933), 11—18. — *Ferner, H.*, Die Beziehung der Leptomeninx und des Subarachnoidalraumes zur intrasellären Hypophyse beim Menschen. 2. Symp. Dtsch. Endokrin. Ges., Goslar (1954), 151—155. — *Finley, H.*, Angioarchitecture of the hypothalamus and its peculiarities. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. *20* (1940), 286—309. — *Fumagalli, Z.*, La vascolarizzazione dell'ipofisi umana. Zschr. Anat. Entw.gesch., *111* (1942), 266—306. — *Gaupp, V.*, und *H. Spatz*, Hypophysenstieldurchtrennung und Geschlechtsreifung. Acta neuroveget. Wien, *12* (1955), 286—328. — *Green, J. D.*, The comparative anatomy of the hypophysis, with special reference to its blood supply and innervation. Amer. J. Anat., *88* (1951), 225—312. — *Green, J. D.*, The histology of the hypophysial stalk and median eminence in man with special reference to blood vessels, nerve fibers and a peculiar zone in this region. Anat. Rec. *100* (1948), 273—295. — *Green, J. D.*, und *G. W. Harris*, A note on the blood supply and nerve supply of the hypophysis cerebri. J. Anat., London, *80* (1946), 247. — *Green, J. D.*, und *G. W. Harris*, The neurovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis. J. Endocr. *5* (1947), 136—146. — *Green, J. D.*, und *G. W. Harris*, Observation of the hypophysioportal vessels of the living rat. J. Physiol. *108* (1949), 359—401. — *Gomori, G.*, Observations with differential stains on human islets of *Langerhans*. Amer. J. Path., *17* (1941), 395—406. — *Hild, W.*, und *G. Zetler*, Über die Funktion des Neurosekrets im Zwischenhirn-Neurohypophysenenystem als Trägersubstanz für Vasopressin, Adiuretin und Oxytocin. Zschr. exper. Med. *120* (1953), 236—243. — *Hillarp, N.-Å.*, und *D. Jacobsohn*, Über die Innervation der Adenohypophyse und ihre Beziehungen zur gonadotropen Hypophysenfunktion. Lunds Univ. Årsskr. N. F., Avd. 2. *39*, Nr. 7 (1943). — *Hochstetter, F.*, Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns, I. u. II. Leipzig, Deuticke, 1924. — *Jacobsohn, D.*, The action of ovarian hormones on the mammary glands of rabbits and rats with hypophysial stalk transsected. Acta physiol. Scand. *19* (1949), 19—26. — *Knoche, H.*, Neurohistologische Untersuchungen am Hypophysen-Zwischenhirn-

system des Hundes. Verh. Anat. Ges. (Marburg), Anat. Anz., Erg.-H., Bd. 99 (1952), 93—95. — *Knoche, H.*, Über das Vorkommen eigenartiger Nervenfasern (Nodulus-Fasern) in Hypophyse und Zwischenhirn von Hund und Mensch. Acta anat., Basel, *18* (1953), 208—223. — *Landsmeer, J. M. F.*, Vessels of the rat's hypophysis. Acta anat., Basel, *12* (1951), 82—109. — *Lindgren, Åke G. H.*, Die kapillare Angioarchitektonik der isogenetischen Großhirnrinde des erwachsenen Menschen. Helsingfors, Mercators Tryckeri, 1940. — *Lorente de Nò, R.*, Ein Beitrag zur Kenntnis der Gefäßverteilung in der Hirnrinde. J. Psychol. 35 (1928), 19—27. — *Luschka, H.*, Der Hirnanhang und die Steißdrüse des Menschen. Berlin, Reimer, 1860, 1—97. — *Merényi, D.*, Angioarchitektur der Katzenhypophyse. Virchows Arch. *315* (1948), 534—547. — *Morin, F.*, Ricerche sulla vascolarizzazione dell'hipofisi e della sostanza nervosa contigua. Anat. Anz. 88 (1939), 369—380. — *Morin, F.*, und *V. Bötner*, Contributi alla conscensa della irrorazione sanguigna dell'ipofisi e dell'ipothalamo di alcuni mammiferi. Morph. Jb., Leipzig, *85* (1941), 470—504. — *Nowakowski, H.*, Infundibulum und Tuber cinereum bei der Katze. Dtsch. Zschr. Nervenhk. *165* (1951), 261—339. — *Niemineva, K.*, Observations on the development of the hypophysial-portal-System. Acta paediatr. Upsala, *39* (1950), 366—377. — *Orthner, H.*, Anatomie und Physiologie der Steuerungsorgane der Sexualität. Hdb. d. med. Sex.-Forschung. Stuttgart, F. Enke, 1954 (Literatur). — *Palmgren, A.*, A rapid method for selective silver staining of nerve fibres and nerve endings in mounted paraffin sections. Acta Zool. *29* (1948), 378—392. — *Palmgren, A.*, Staining nerve fibers after sublimate-acetic and after Bouin's fluid. Stain. Technol. *30* (1955), 31—36. — *Pfeifer, R. A.*, Angioarchitektonik der Großhirnrinde. Berlin, Springer-Verlag, 1928. — *Pfeifer, R. A.*, Grundlegende Untersuchungen für die Angioarchitektonik des menschlichen Gehirns. Berlin, Springer-Verlag. 1930. — *Pfeifer, R. A.*, Die angioarchitektonische areale Gliederung der Großhirnrinde (Macacus rhesus). Leipzig, G. Thieme, 1939. — *Pfeifer, R. A.*, Neuere Ergebnisse über die Angioarchitektonik der Hypophyse. Leipzig, Akadem. Verlagsges., 1951. — *Popa, G. T.*, Les vaisseaux portes hypophysaires. Rev. frc. endocr. *15* (1937), 122. — *Popa, G. T.*, Le drainage de l'hypophyse vers l'hypothalamus. Presse méd., Paris, *34* (1938), 663. — *Popa, G. T.*, und *U. Fielding*, The vascular link between the pituitary and hypothalamus. Lancet, London, 1930, 238. — *Popa, G. T.*, und *U. Fielding*, A portal circulation from the pituitary to the hypothalamus. J. Anat., London, *65* (1930), 88—91. — *Popa, G. T.*, und *U. Fielding*, Hypophyseo-portal vessels and their colloid accompaniement. J. Anat., London, *67* (1933), 227—232. — *Romeis, B.*, In *Möllendorf*, Hdb. der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. VI. Berlin, Springer-Verlag (Literatur). — *Scharrer, E.*, Über cerebrale Endarterien. Zschr. Neurol. *162* (1938), 401—410. —*Scharrer, E.*, The blood vessels of the nervous tissue. Quart. Rev. Biol., Baltimore *1944*, 308—318 (Literatur). — *Schöbl, J.*, Über eine eigentümliche Schleifenbildung der Blutgefäße im Gehirn und Rückenmark der Saurier. Arch. microsc. Anat. *15* (1878). — *Schöbl, J.*, Über die Blutgefäße des cerebrospinalen Nervensystems der Urodelen. Arch. microsc. Anat. *20* (1882). — *Spalteholz, W.*, Über Gefäßbaum und Organbildung. Arch. Entw. mech. Organ., Berlin, 52 (1926), 480—518. — *Spalteholz, W.*, Über die Endarterien (Nachlaß). Erg. Anat. 33 (1941), 21—30. — *Spanner, R.*, Die Bedeutung der Hypophysenpfortadern für die Blutströmungsmöglichkeiten zwischen Hypophyse und Hypophysenkreislauf. Klin. Wschr. *30* (1952), 721—725. — *Spanner, R.*, Die hypophyseo-hypothalamischen Pfortadern; ihr Anteil an der Steuerung der Durchblutung der menschlichen Hypophyse. Verh. Anat. Ges. in Marburg, Anat. Anz., Erg.-H., Bd. 99 (1952), 168—181. — *Spatz, H.*, Neues über Verknüpfung von Hypophyse und Hypothalamus. Acta neuroveget., Wien, 3 (1951), 5—49. — *Spatz, H.*, Das Hypophysen-

Hypothalamussystem in seiner Bedeutung für die Fortpflanzung. Verh. Anat. Ges. in Mainz. Anat. Anz., Erg.-H., Bd. *100* (1953), 46—86. — *Spatz, H.*, Das Hypophysen-Hypothalamussystem in Hinsicht auf die zentrale Steuerung der Sexualfunktionen. 1. Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. Hamburg (1953), 1—44. — *Spuler, H.*, Über das Tuber cinereum des Meerschweinchens und seine topographischen Beziehungen zum Infundibulum. Acta anat., Basel, *13* (1951), 126—162. — *Sterzi*, Die Blutgefäße des Rückenmarks. Untersuchungen über ihre vergleichende Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Anat. H. *74* (1904), 1—364. — *Stevens, H. M.*, A study of the vascularity of the pituitary body in the cat. Anat. Rec. *67* (1937), 377—394. — *Tello, F.*, Algunas observaciones sobre la histologia de la hipofisis humana. Trab. Laborat invest. biol. Univ. Madrid *10* (1912), 145—183. — *Török, B.*, Lebendbeobachtung des Hypophysenkreislaufes an Hunden. Acta morph. (Budapest) *4* (1954), 83—89. — *Vogt, C.* und *O.*, Die Grundlagen und die Teildisziplinen der mikroskopischen Anatomie des Zentralnervensystems. *v. Möllendorfs* Hdb. mikr. Anat. Bd. IV, S. 448—477. Berlin, Springer-Verlag, 1928. — *Westmann, A., D. Jacobsohn* und *N. Å. Hillarp*, Über die Bedeutung des Hypophysenzwischenhirn-Systems für die Produktion gonadotroper Hormone. Mschr. Geburtsh. *111* (1943), 225—250. — *Wingstrand, K. G.*, The structure and development of the avian pituitary. Lund, CWK Gleerup, 1951. — *Wislocki, G. B.*, The vascular supply of the hypophysis of the cat. Anat. Rec. *69* (1937), 361—387. — *Wislocki, G. B.*, The meningeal relations of the hypophysis cerebri I. (The relations in adult mammals.) Anat. Rec. *67* (1937), 273—393. — II. (An embryological study of the meninges an blood vessels of the human hypophysis.) Amer. J. Anat. *61* (1937), 95—129. — *Wislocki, G. B.*, The vascular supply of the hypophysis cerebri of the rhesus monkey and man. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. N. Y. *17* (1938), 48—68. — *Wislocki, G. B.*, Further observations on the blood supply of the hypophysis of rhesus monkey. Anat. Rec. *72* (1938), 137—150. *Wislocki, G. B.*, The unusual mode of the development of the blood vessels of the opossum's brain. Anat. Rec. *74* (1939), 409—428. — *Wislocki, G. B.*, und *L. S. King*, The permeability of the hypophysis and hypothalamus to vital dyes, with a study of the hypophyseal vascular supply. Amer. J. Anat. *58* (1936), 421—471. — *Wislocki, G. B.*, und *A. C. P. Campbell*, The unusual vascularisation of the brain of the opossum (Didelphys virginiana). Anat. Rec. *67* (1937), 177—191. — *Xuereb, G. P., Marjorie M. L. Prichard* und *P. M. Daniel*, The arterial supply and venous drainage of the human hypophysis cerebri. Quart J. Exp. Physiol. (London) *39* (1954), 199—217. — *Xuereb, G. P., Marjorie M. L. Prichard* und *P. M. Daniel*, The hypophysial portal system of vessels in man. Quart. J. Exp Physiol. (London) *39* (1954), 219—230.

Anschrift des Verfassers: Dr. *Friedrich Engelhardt*, Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Gießen, Friedrichstraße 24.

Anmerkung bei der Korrektur: Soeben berichtet *L. Gregoretti* über Untersuchungen der Angioarchitektonik des menschlichen Hypothalamus in Acta neuroveget., Wien *12* (1955), 25—40. — Die Variation der Vaskularisation (siehe S. 163) sieht *Campbell* (Arch. Neurol. Psychiatr. *41* [1939], 223—242) in Abhängigkeit vom unterschiedlichen Oxydasegehalt der einzelnen Hirnregionen. Weitere Literatur über Oxydase und Peroxydase siehe Referat *v. Roizin* (J. Neuropath. *14* (1955), 47—69. — Vgl. die Untersuchungen von *Ferner*, Das „Zellbild" der Inseln und die feinere Blutversorgung des Pankreasläppchens und der Inseln. Verh. Anat. Ges. (Marburg), Anat. Anz. Erg.-H., Bd. 99 (1952), 301—308 (spez. Abb. 5 und Abb. 8).

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. *W. Bargmann*)

Histologische Untersuchungen am Zwischenhirn-Hypophysensystem von Amphibien

(mit besonderer Berücksichtigung der Pituizyten)

Von

Karsten Paulsen

Mit 4 Textabbildungen

Inhaltsübersicht

Seite

I. Einleitung 171
II. Material und Methodik 172
III. Befunde:
A. Auslösung von Pituizytenmitosen durch Belastung der Osmoregulation 174
1. Kochsalzversuche 174
2. Kochsalz-Trockenversuch 174
3. Colchizinversuche 175
B. Untersuchungen an Brunsttieren 175
C. Pars intermedia und Neurohypophyse 176
Zusammenfassung 176
Literatur 177

I. Einleitung

Zahlreiche Beobachtungen sprechen dafür, daß dem neurosekretorischen Zwischenhirnsystem der Säugetiere die Aufgabe zufällt, die sogenannten Hinterlappenhormone — unter ihnen das antidiuretische Hormon — zu bilden (*Bargmann* 1949, 1954; *Hild* und *Zetler* 1951; vgl. auch *E.* und *B. Scharrer* 1954). Die an eine Trägersubstanz gebundenen, im Nucleus supraopticus und paraventricularis entstandenen Hormone gelangen in den Hinterlappen, wo ihre Ausschwemmung erfolgt. Versuche mit Belastung des Wasserhaushaltes an Amphibien (*Hild* 1951) weisen darauf hin, daß auch das Homologon des Tractus supraoptico-hypophyseus, der Tractus praeoptico-hypophyseus der niederen Wirbeltiere, zum mindesten im Dienste der Regulation des Wasserhaushaltes steht.

Die Studien der genannten Autoren haben eine Reihe von Fragen aufgeworfen, deren Beantwortung für das Verständnis des neurosekretorischen Zwischenhirnsystems von Bedeutung ist. So ist es einmal unklar, welcher Mechanismus zur Hormonausschwemmung aus dem Hinterlappen führt. Es

wäre denkbar, daß die *Gliazellen* des Hinterlappens („Pituizyten") an der Ausschwemmung aus dem Stapelorgan Hinterlappen beteiligt sind; daß sie in vitro kein Hormon produzieren, konnte *Hild* (1954) nachweisen. Zugunsten einer solchen Auffassung könnte die Beobachtung von Pituizytenmitosen bei experimentell hervorgerufener Belastung des Wasserhaushaltes sprechen, wie sie von *Hild* (1951), *Ortmann* (1951), *Selye* und *Hall* (1943) beschrieben wurde. Indessen stehen diesen Angaben auch negative Erfahrungen gegenüber (*Hild* und *Zetler*, 1953, *Mazzi*, 1953).

Weiterhin bedarf die Frage der Klärung, ob und welche funktionellen Beziehungen zwischen der neurosekretorischen Bahn und der *Pars intermedia* der Adenohypophyse bestehen, auf deren innige Verknüpfung die Untersuchungen von *Scharrer* (1952, 1954), *Bargmann* (1953), *Stutinsky* (1953), *Eichner* (1954), *Horstmann* (1954) u. a. aufmerksam machen.

Die vorliegende Untersuchung beabsichtigt, zur Beantwortung beider Fragen durch ein Studium der Verhältnisse bei anuren Amphibien beizutragen. Der Neurosekretbestand und das Verhalten der Pituizyten wurde an Anuren untersucht, deren Wasserhaushalt einer Belastung unterworfen wurde. Etwa auftretende Mitosen versuchte ich durch Colchizinvergiftung deutlich hervortreten zu lassen. Ferner wurde nach Veränderungen des Hinterlappengewebes, insbesondere der Pituizyten, während der Laichperiode gefahndet.

Der zweite Teil der Untersuchung beschäftigt sich mit den Beziehungen zwischen Pars intermedia und Neurohypophyse im Anschluß an *Dawson* (1953), der das Eintreten neurosekretorischer Fasern in den Zwischenlappen eines Anuren nachwies.

II. Material und Methodik

Untersuchungsgut: Wasserfrösche *(Rana esculenta)*, Grasfrösche *(Rana temporaria)*, Unken *(Bombina bombina)*, meist aus der näheren Umgebung Kiels. Die Unken wurden ab Juni im Aqua-Terrarium gehalten. Alle anderen Tiere gelangten sofort in die Versuchsreihen. Die Haltung der Tiere erfolgte in einem kühlen Keller.

A. Kochsalz und Trockenversuche

1. Wasserfrösche (39), Grasfrösche (9) und Unken (5) wurden 8 bis 11 Tage bei niedrigem Flüssigkeitsspiegel in einer 1%igen Kochsalzlösung gehalten. Die Salzlösung wurde täglich frisch mit Teichwasser angesetzt. Ferner wurden je 6 Wasserfrösche in 1,1%iger bzw. 1,2%iger Kochsalzlösung gehalten, 4 Wasserfrösche in einer 0,8%igen Lösung.

2. Wasserfrösche (16), Grasfrösche (4) und Unken (2) wurden 10 Tage im Keller trocken gehalten und anschließend 5 Tage wie unter 1. einer 1%igen Kochsalzlösung ausgesetzt, davon eine Unke nur 3 Tage, eine andere 3 Tage einer 0,95%igen Kochsalzlösung.

3. Colchizinversuche.

a) 10 Wasserfröschen der Reihen 1. und 2. wurde 0,1 mg pro Gramm Körpergewicht Colchizin (gelöst) in den Rückenlymphsack bzw. intraperitoneal verabfolgt, und zwar am 9. bzw. 15. Versuchstage, da zu diesem Zeitpunkt die höchste Mitoserate zu erwarten war. Anschließend Überführung der Tiere in die Wärme (35° bis 40°).

b) 6 Wasserfrösche der Reihe 1. erhielten während der letzten Versuchstage täglich 0,01 mg pro Gramm Körpergewicht Colchizin (gelöst). Die Tiere wurden nicht in die Wärme überführt.

Histologische Bearbeitung: Fixierung (Äthernarkose, Durchspülung von der Aorta aus) mit *Bouin*scher Flüssigkeit.

Paraffinschnittserien: Schnittdicke 5 bis 10 μ.

Färbungen: Chromalaunhämatoxylin-Phloxin nach *Gomori*, Azokarmin, Hämatoxylin-Eosin.

B. Brunsttiere

Die Gehirne von 4 männlichen brünstigen Wasserfröschen (Fangzeit Anfang Mai 1953) wurden histologisch untersucht (siehe oben).

C. Kontrollen (betreffend Pars intermedia und Neurohypophyse siehe S. 176)

16 Wasserfrösche aus A 1. und 2. und 4 vorher unbehandelte Grasfrösche.

III. Befunde

Die Neurohypophyse der Normaltiere zeichnet sich durch das reichliche Vorhandensein gleichmäßig verteilten tropfigen Neurosekretes aus, das sich mit Chromalaunhämatoxylin tiefblau färbt. In einem Falle wurden Neurosekrettröpfchen in den Randgebieten von Kapillarlichtungen beobachtet

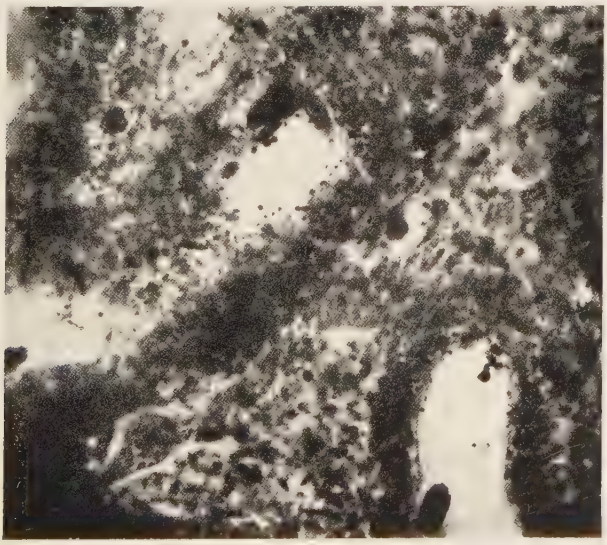


Abb. 1. Rana esculenta. Neurosekret in Kapillaren des Hinterlappens. (Chromalaunhämatoxylin-Phloxinfärbung. 10 µ. Vergr. 930fach.)

(Abb. 1). Dieser Befund erinnert an den von *Hanström* (1952) bei einem Säuger festgestellten Übertritt von Neurosekret in die Blutkapillaren.

A. Auftreten von Pituizytenmitosen bei Belastung der Osmoregulation

1. Kochsalzversuche

Während des Kochsalzversuches differierte das Gewicht der einzelnen Tiere infolge verschiedener Wasseraufnahme stark. Beachtlich war die wechselnde Fülle der Lymphräume. Die Blase war bei allen Tieren stark gefüllt.

Der *Hinterlappen* der meisten Versuchstiere bietet ein einheitliches Bild: Die Gefäße (Injektion), besonders die Sinuskapillaren zwischen Pars intermedia und Neurohypophyse, sind weit, ebenso die der Eminentia mediana. Das dem Zwischenlappen anliegende Hirnteilgebiet fällt durch Neurosekretarmut auf; oft findet sich hier überhaupt kein mit Chromalaunhämatoxylin anfärbbares Neurosekret. Nur die Randgebiete der Neurohypophyse sind in der Regel reichlicher mit Sekretgranulis gefüllt. Die peripheren Kapillaren sind stärker erweitert als die des Hinterlappenzentrums. Die kernhaltigen Abschnitte der Pituizyten liegen der Kapillarwand allenthalben eng an. Die polyedrischen oder ovoiden Kerne erscheinen im Einklang mit den Befunden von *Kratsch* (1953) vergrößert und lockerer strukturiert. Bei einer kleinen Anzahl von *Rana esculenta* jedoch ist der Neurosekretreichtum der Neurohypophyse auffällig.

Bei nur 5 Exemplaren von Rana esculenta führte die Kochsalzzufuhr zum Auftreten von *Mitosen;* dabei unterschied sich das Gesamtbild der Neurohypophyse nicht von dem eben beschriebenen. Große Mitosezahlen — 55 — wies nur ein Frosch auf, nur 7 ein anderes Tier, ein weiteres 3, 2 Tiere schließlich je eine Mitose. Bis auf 2 Hypophysen mit reichlichem Neurosekretbestand zeigen die Organe die bekannte Entleerung und Verarmung. Unter den Mitosestadien überwiegen die Prophasen. In der Umgebung mancher Mitosen ist reichlich Neurosekret vorhanden (Abb. 2), doch gibt es auch von einem freien Hof umgebene Teilungsstadien.

2. Kochsalz-Trockenversuch

Die Versuchstiere, vor allem die Temporarien, zeichnen sich durch mehr oder minder prall gefüllte Lymphsäcke und eine volle Blase aus. Die Tiere wurden 10 Tage trocken gehalten und verbrachten weitere 5 Tage unter denselben Bedingungen wie in a) beschrieben. 2 Tiere zeigten zahlreiche, d. h. insgesamt 62, *Mitosen*. Der Versuch erfolgte im Frühling. Weitere Versuche wurden Anfang August und Mitte September unternommen. Die Sommertiere wiesen keine Mitosen auf, zeigten jedoch deutlich eine Neurosekretverarmung. Ganz anders fiel der Herbstversuch aus: der Hinterlappen ist nach Chromalaunhämatoxylinfärbung blau-schwarz, d. h. reich an Granulis und enthält keine Mitosen.

Die in 1,1%iges und 1,2%iges kochsalzhaltiges Wasser überführten Tiere starben schon nach 3 bis 6 Tagen. Ihre Hinterlappen sind im allgemeinen ärmer an Neurosekret als die von Kontrolltieren, die Gefäße mäßig weit. Bei Unken finden sich im Zwischenlappen wie in der Neurohypophyse große

rundliche Gebilde — meist eines bis drei pro Schnitt — vom Durchmesser eines roten Blutkörperchens (etwa 20 μ). Bei Anwendung der Chromalaunhämatoxylin-Phloxinfärbung erscheinen sie von einem schmalen, unregelmäßig dicken hellroten Bezirk von 1 bis 2 μ Breite begrenzt (Abb. 3).

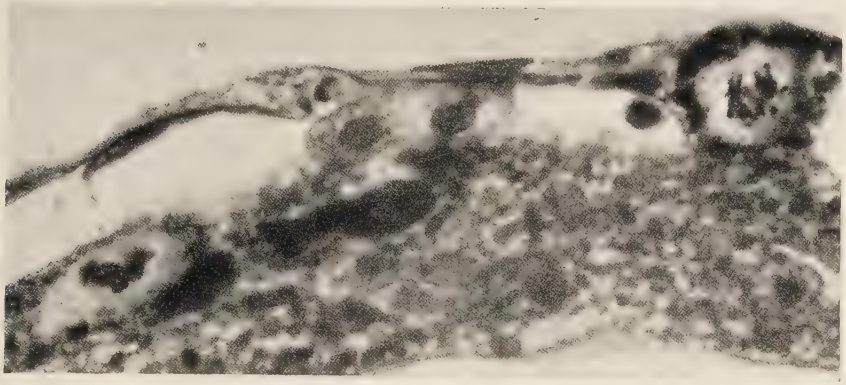


Abb. 2. Rana esculenta. Mitosen perikapillärer Pituizyten, von Neurosekret stark umlagert (bes. rechts). (Chromalaunhämatoxylin-Phloxinfärbung. 10 μ. Vergr. 930fach.)

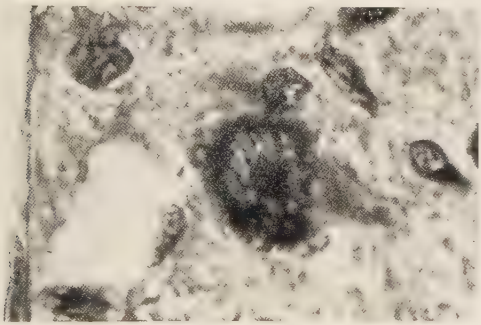


Abb. 3. Bombina bombina. Einschlüsse in der Neurohypophyse. (Chromalaunhämatoxylin-Phloxinfärbung. 7 μ. Vergr. 930fach.)

3. *Colchizinversuche*

Bei keinem der mit Colchizin behandelten Versuchstiere wurde ein an Mitosen reicher Hinterlappen festgestellt. Die mit hohen Dosen behandelten Tiere gingen nach Überführung in wärmere Umgebung rasch zugrunde.

B. Brunsttiere

Über die Morphologie der Neurohypophyse während der Fortpflanzungsperiode ist offenbar kaum etwas bekannt. *Hild* (1951) fand im Nucleus praeopticus sekretorisch tätige Ganglienzellen, deren Kolloid in den 3. Ventrikel abfließt. Dieser Nervenzelltyp ist nach seinen Angaben zur Laichzeit deutlich vermehrt. Da *Boyd, Mack* und *A. E. Smith* (1939) während der Brunstperiode bei Fröschen eine erhöhte Hautpermeabilität feststellten, wird man Veränderungen im Hirnteil der Hypophyse erwarten dürfen. Die Untersuchungen erstrecken sich nur auf männliche Tiere.

Auffällig ist die Vergrößerung des Hypophysenhinterlappens infolge Erweiterung der Kapillaren, wobei sich jedoch nicht entscheiden läßt, inwieweit die Gefäßinjektion für die Volumenzunahme mitverantwortlich ist. An der Grenze von Pars intermedia und Neurohypophyse erscheinen die Gefäße besonders geweitet.

Die Neurosekretmenge ist *vermindert*. Regelmäßig läßt sich eine perikapilläre Anreicherung von Neurosekret feststellen, wie sie in dieser Weise bei den belasteten Tieren nicht auftritt. *Pituizytenmitosen* waren *nicht* nachzuweisen.

C. Pars intermedia und Neurohypophyse

Da die Grenze zwischen Pars intermedia und Neurohypophyse nicht scharf gezogen ist und im wesentlichen aus einer Kapillarzone besteht, wäre es durchaus möglich, daß in der Zona intermedia gebildetes Sekret in den Hinterlappen übertritt, wie vor allem *Stendell* (1913) annahm.

Das kompakte Epithelgewebe des Zwischenlappens enthält teils intra-, teils extrazellulär gelegene *phloxinophile Kolloidtröpfchen*. An der Grenze von Hinterlappen und Zwischenlappen sind diese kleinen Tröpfchen häufiger sichtbar, die bis zu 8 μ weit und noch tiefer in das Hinterlappengewebe verfolgt werden können. Die kugeligen Gebilde sind von recht unterschiedlicher Größe, doch übersteigt ihr Durchmesser nicht das Ausmaß von 4 bis 5 μ. Die Kugeln treten manchmal in unmittelbarer Nähe eines Pituizyten auf, oft aber auch zwischen den Nervenfasern. Eine Beziehung der Tropfen zu den Gefäßen wurde in keinem Falle nachgewiesen.

Im Zwischenlappen sind anderseits hin und wieder mit *Neurosekret beladene Fasern* zu beobachten, die sich mehr oder weniger weit im Drüsengewebe verlieren. In wenigen Fällen erreichen die sekretführenden Nervenfasern die Grenze zwischen Vorder- und Zwischenlappen. Häufig läßt sich auch feststellen, daß die die beiden Organabschnitte trennenden Kapillaren mehr von Neurohypophysengewebe — bisweilen sogar vollkommen — umschlossen sind, so daß das Zwischenlappenprodukt seinen Weg zum Gefäß durch diese dünne „Hinterlappenwand" nehmen muß (Abb. 4). Einzelne Fasern schlagen ferner einen Bogen durch die Pars intermedia und kehren zum Hinterlappen zurück. Der überwiegende Teil der in die Pars intermedia eintretenden neurosekretführenden Fasern dürfte innerhalb des Zwischenlappens enden.

Zusammenfassung

1. Die Neurohypophyse normaler Anuren zeichnet sich durch das reichliche Vorhandensein gleichmäßig verteilten Neurosekretes aus. In einem Falle *(Rana esculenta)* wurde die Anwesenheit von Neurosekrettröpfchen in den Kapillarlichtungen beobachtet (vgl. hiezu *Hanström* 1952).

2. Belastung des Wasserhaushaltes durch Kochsalzeinwirkung und Haltung im Trockenen führt in der Regel zu einer *Verringerung des Neurosekretbestandes* im Hinterlappen der Hypophyse von Anuren *(Rana esculenta, R. temporaria, Bombina bombina)*. Es gelang jedoch weder durch Kochsalzbelastung allein noch durch Trockenversuch mit anschließender Kochsalzbehandlung, *Pituizytenmitosen* mit Regelmäßigkeit hervorzurufen. Das unterschiedliche Verhalten der Neurohypo-

physenglia mag seine Erklärung im Wechsel der Jahreszeiten und in Umweltveränderungen finden. Eine Mitosearretierung mit Colchizin gelang nicht.

3. Die Veränderungen der Neurohypophyse bei *brünstigen Fröschen* bestehen in *Verminderung der Sekretmenge*, Erweiterung der Kapillaren und einer Vergrößerung der Pituizytenkerne. Pituizytenmitosen wurden nicht beobachtet.

4. Im Hirnteil der Hypophyse von *Rana esculenta* und *R. temporaria* werden Kolloidtropfen der Pars intermedia festgestellt, meist in einer etwa 8 μ breiten, dem Zwischenlappen anliegenden Randzone befindlich. Bei der Hälfte der untersuchten Tiere wurden einzelne Sekretkugeln auch in tiefer gelegenen Abschnitten der Neurohypophyse angetroffen.

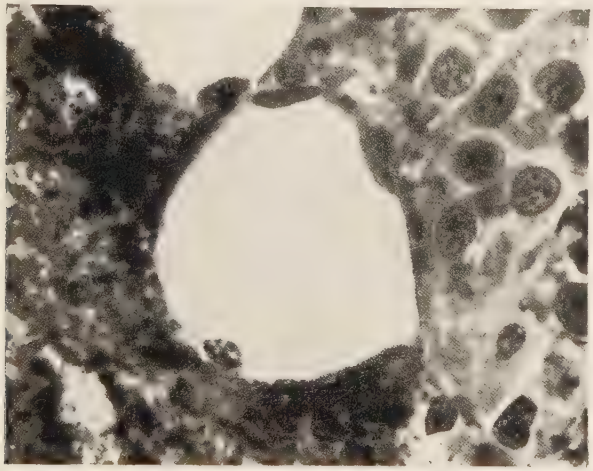


Abb. 4. Rana esculenta. Neurosekretorische Fasern umranden eine Kapillare zwischen Pars intermedia und Neurohypophyse. (Chromalaunhämatoxylin-Phloxinfärbung. 10 µ. Vergr. 930fach.)

Der Zwischenlappen enthält einzelne mit Neurosekret beladene *Nervenfasern* des Tractus praeoptico-hypophyseus. Diese Befunde beleuchten die innige Verknüpfung von Neurohypophyse und Pars intermedia, die sich auch aus Untersuchungen anderer Autoren an Säugern, Amphibien und Fischen ergibt.

Literatur

Bargmann, W., Über die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse. Z. Zellforsch. usw. *34* (1949), 610—634. — *Bargmann, W.*, Zwischenhirn-Hypophysen-System, Neurosekretion und Nebenniere. Geburtsh. u. Frauenhk. *13* (1953), 194—212. — *Bargmann, W.*, Über das Zwischenhirn-Hypophysen-System bei Fischen. Z. Zellforsch. usw. *38* (1953), 275—298. — *Bargmann, W.*, Das Zwischenhirn-Hypophysen-System. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1954. — *Bargmann, W., W. Hild, R. Ortmann* und *Th. H. Schiebler*, Morphologie und experimentelle Untersuchungen über das hypothalamisch-hypophysäre System. Acta neuroveget. *1* (1950), 233—275. — *Boyd, E. M., E. G. Mack* and *A. E. Smith*, Seasonal Variations in the Response of Frog Body Water to Pituitrin. Amer. J. Physiol. *127* (1939), 328—332. — *Dawson, Alden B.*, Evidence for the termination of neurosecretory fibers within the pars intermedia of the hypophysis

of the frog, Rana pipiens. Anat. Rec. *115* (1953), 63—70. — *Eichner, D.*, Zur Morphologie des neurosekretorischen hypothalamisch-hypophysären Systems beim Goldhamster (Cricetus auratus) unter normalen und experimentellen Bedingungen. Z. Zellforsch. usw. *40* (1954), 151—161. — *Hanström, B.*, Transportation of colloid from the neurosecretory hypothalamic centres of the brain into the blood vessels of the neural lobe of the hypophysis. Kgl. Fysiogr. Sällsk. Lund Förh. *22*, No. 6 (1952 a), 1—5. — *Hild, W.*, Experimentell-morphologische Untersuchungen über das Verhalten der „Neurosekretorischen Bahn" nach Hypophysenstieldurchtrennungen, Eingriffen in den Wasserhaushalt und Belastung der Osmoregulation. Virchows Arch. *319* (1951), 526—546. — *Hild, W.*, Vergleichende Untersuchungen über Neurosekretion im Zwischenhirn von Amphibien und Reptilien. Z. Anat. u. Entw.gesch. *115* (1951), 459—479. — *Hild, W.*, Das morphologische, kinetische und endokrinologische Verhalten von hypothalamischem und neurohypophysärem Gewebe in vitro. Z. Zellforsch. usw. *40* (1953), 257—312. — *Hild, W.*, und *G. Zetler*, Vergleichende Untersuchungen über das Vorkommen der Hypophysenhinterlappenhormone im Zwischenhirn einiger Säugetiere. Dtsch. Z. Nervenhk. *167* (1952), 205—214. — *Hild, W.*, und *G. Zetler*, Experimenteller Beweis für die Entstehung der sog. Hypophysenhinterlappenwirkstoffe im Hypothalamus. Pflügers Arch. *257* (1953), 169—201. — *Horstmann, E.*, Die Faserglia des Selachiergehirns. Z. Zellforsch. usw. *39* (1953), 588—617. — *Horstmann, E.*, Die Faserglia in der Hypophyse und im Saccus vasculosus. Z. Zellforsch. usw. *40* (1954), 75—87. — *Kratsch, E.*, Experimentell-morphologische Untersuchungen am Zwischenhirn-Hypophysensystem der Ratte bei Polyurie infolge Alloxanvergiftung (mit besonderer Berücksichtigung der Pituizyten). Z. Zellforsch. *36* (1952), 361—370. — *Mazzi, K.*, I fenomeni neurosecretori nella femmina del tritone crestato in conditioni sperimentali. Z. Zellforsch. usw. *39* (1953), 298—317. — *Ortmann, R.*, Über experimentelle Veränderungen der Morphologie des Hypophysenzwischenhirnsystems und die Beziehung der sog. „Gomorisubstanz" zum Adiuretin. Z. Zellforsch. usw. *36* (1951), 92—140. — *Scharrer, E.*, Das Hypophysenzwischenhirnsystem von Scyllium stellare. Z. Zellforsch. *37* (1952), 196—204. — *Scharrer, E.* und B., Neurosekretion in Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. 6. Band, 5. Teil, (1954), S. 953—1066. — *Selye, H.*, and *C. H. Hall*, Further studies concerning the action of sodium chloride on the pituitary. Anat. Rec. *86* (1943), 579—583. — *Stutinsky, F.*, La neurosécrétion chez l'anguille normale et hypophysectomisée. Z. Zellforsch. usw. *39* (1953), 276—297.

Anschrift des Verfassers: Dr. *K. Paulsen*, Anatomisches Institut der Universität, Kiel, Neue Universität, Haus 30.

Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, and the Montreal Neurological Institute

The Neurosecretory Response to Stress, Anaesthesia, Adrenalectomy and Adrenal Demedullation in the Rat

By

Alan B. Rothballer

With 4 Figures

In the course of experiments designed to study the response of the neurosecretory substance of the hypothalamus and neurohypophysis to an osmotic stimulus, it was found that the hypothalamic-hypophysial system was so easily influenced by the discomfort and annoyance the animal suffered during the preliminary procedures of restraint and venipuncture that any effect from the injection of hypertonic saline was quite obscured. This influence, which followed the injection of hypertonic saline, isotonic saline, or indeed the mere pricking of the animal's skin without any injection, was then studied in greater detail.

A characteristic train of events, including vasodilatation and loss of neurosecretory material, was observed microscopically in the hypophysis and hypothalamus of the rat following an unpleasant stimulus (needle-prick). The location and time-sequence of these changes were examined and formed the basis of a previous communication (*Rothballer*, 1953).

In the hope that anaesthesia might suppress this response and allow examination of the uncomplicated effects of osmotic stimuli upon neurosecretion, a series of anaesthetics were tried alone and with osmotic or painful stimuli. In addition the influence of bilateral adrenalectomy and adrenal demedullation on normal neurosecretory morphology and on the neurosecretory response to stress was investigated. Finally, a greater variety of stressful stimuli were employed, in order to study the specificity of the response and its variation with the intensity of the stimulus.

Material and Methods

A total of 104 hooded rats weighing 200 to 350 g from the colony of the Royal Victoria Hospital were employed. Unless otherwise stated, the animals were all males. They were kept under the same conditions as previously described (*Rothballer*, 1953) and the same precautions were taken to avoid extraneous emotional stimuli. With the exception of those killed with chloroform, the animals were sacrificed by sudden decapitation at specified time intervals after the experimental procedure.

After sacrifice, the brain with the pituitary attached was removed and placed in *Bouin's* fixative. Following preliminary fixation, the brain was

trimmed to a block including only the diencephalon and pituitary, and fixation continued overnight. After routine dehydration and imbedding in paraffin, the blocks were serially sectioned in the sagittal plane at 5 μ. Staining was carried out according to the chrome-alum-hematoxylin method of *Gomori* (*Gomori*, 1941) after preliminary re-fixation for 12 hours in *Bouin's* fixative containing 3% chrome-alum; the sections were left in chrome-alum-hematoxylin for 1 hour at room temperature.

Rats subjected to unpleasant stimuli include the 24 previously reported, which received a series of 12 pricks in the skin of the tail with a No. 27 hypodermic needle over 1 minute's time. Other stimuli used were simple restraint, loud sound (air blast), the mere placing of the unaccustomed rat on a large, unprotected, brightly lighted surface, and the subcutaneous injection of minute (less than 0,05 ccm) amounts of 6% saline. Animals were sacrificed at the previously described intervals, ranging from 30 seconds to 3 hours after the stimulus. However, when the mere presence or absence of the response was being determined they were sacrificed at from 5 to 12 minutes after the stimulus, when the reaction is known to be at its height.

Ether and chloroform were administered by quickly placing the resting animal in a jar saturated with anaesthetic fumes at room temperature. Nembutal was given intraperitoneally in a dosage of 12 mg for a 250 g rat, the injection being performed rapidly with a minimum of restraint. Chloralose was administered in similar fashion in a dosage of 30 mg.

Bilateral adrenalectomy was carried out in one stage in the usual fashion; a liberal amount of adjacent retroperitoneal fat was excised in addition to the gland. The animals were allowed 2 weeks post-operative recovery, during which time they were given 1% NaCl in their drinking water.

Adrenal demedullation was performed by splitting the adrenal capsule, removing the parenchyma, and replacing the empty capsule in the wound. A post-operative period of 6 weeks was allowed for regeneration of the adrenal cortex, the animals receiving 1% NaCl in their drinking water for the first 2 weeks after operation. Bilateral regeneration of the adrenal cortices was confirmed at autopsy.

Results

The neurosecretory response to stress

It was shown previously that a standard painful stimulus was capable of evoking a series of histological changes in the rat hypothalamus and pituitary. These are characterized by vasodilatation in the pars nervosa, pars anterior and pars tuberalis (Fig. 1), and loss of neurosecretory material from the pars nervosa, and, to a lesser extent, from neurosecretion-containing vesicles in the infundibular stem and median eminence, and around the supraoptic and paraventricular neurones. The presence of neurosecretory colloid in the lumen of the blood vessels in these areas was frequently noted. The reaction was first detected within 1 to 2 minutes of stimulation, reached a maximum at 5 to 12 minutes, and was followed by a gradual restoration to the normal resting state over the succeeding 3 to 4 hours.

To the original 24 experimental animals were added an additional 16 male rats, which were subjected to a variety of stressful situations and decapitated 6 minutes afterwards, when the reaction is known to be well advanced. Under these circumstances, restraint, loud sound, and the mere placing of the animal in strange surroundings, such as a barren, brightly lighted table top were all found to produce the characteristic changes. Simply handling the animals was generally ineffective, as were very brief stimuli, such as a single intraperitoneal injection. Prolonged and intense pain, such as follows the subcutaneous injection of hypertonic saline, was found particularly effective, producing a pituitary with marked loss of neurosecretion and striking vasodilatation. Because of the short time (6 minutes) and minute quantities (less than 0,05 ccm of 6% saline subcutaneously) involved it is believed that no significant osmotic stimulus was attained, and that the effects were due to the pain that such a procedure is known to produce.

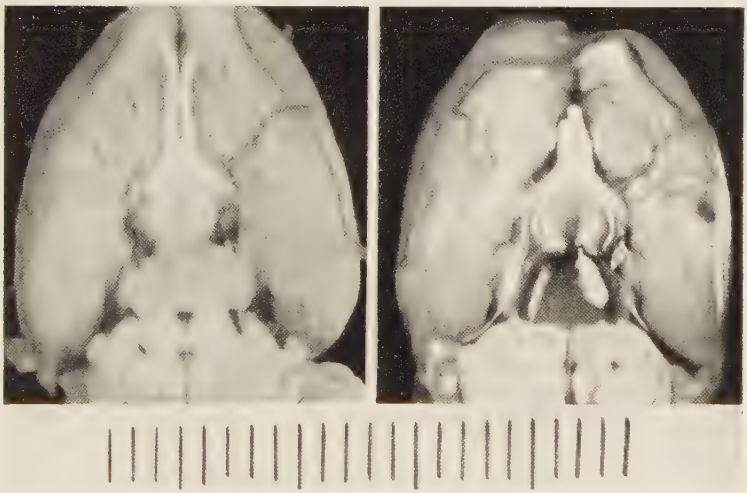


Fig. 1. Photographs of the inferior surface of the rat's brain with the pituitary attached. The specimen on the left was removed from a normal resting control sacrificed with chloroform. That on the right was taken from an animal 6 minutes after a painful stimulus. Note the dark hue of the pituitary (pars distalis) and stalk of the stimulated animal due to the marked vasodilatation.

Neurosecretion and anaesthesia

Ether anaesthesia was first used, the resting animals being quickly placed in an atmosphere saturated with ether vapor. Induction was usually prolonged, lasting $1^1/_2$ to 2 minutes before the animal became unconscious. 34 animals were studied under a variety of conditions. Some were sacrificed as soon as induction was complete, while others were allowed to remain under anaesthesia for as long as 3 hours. Under anaesthesia some were injected with hypertonic saline (1 ccm of 6% NaCl intravenously) and sacrificed after 15 additional minutes under ether or allowed to awaken and

sacrificed 10 minutes after recovery. Others were given the standard painful stimulus (to which they made no discernible response) and sacrificed 15 minutes later or 10 minutes after recovery. It was possible to conclude that under all the above circumstances the ether itself induces a neurosecretory response, characterized by a moderate loss of neurosecretory material and a disproportionately intense vasodilatation. It is not possible to detect any further effect from superadded painful stimuli (which probably have no effect on the suitably anaesthetized animal) or from intravenous hypertonic saline.

Chloroform was employed under similar circumstances. Unconsciousness supervened within 20 to 30 seconds, and if the animal was allowed to remain exposed to the saturated vapors death occurred within a minute or less. Four animals were killed this way and two allowed to recover and in no case was there any evidence of activation of the neurosecretory mechanism.

Anaesthesia was produced with intraperitoneal Nembutal in four animals. Two animals were decapitated after 1 and 2 hours respectively, one animal received intravenous hypertonic saline followed in 15 minutes by decapitation, the other received the standard painful stimulus and was decapitated in 15 minutes. There was no evidence of the neurosecretory response either in the animals which had been simply anaesthetized or in those which received an osmotic or painful stimulus in addition.

Four animals were anaesthetized with intraperitoneal chloralose and treated in the same fashion as those given Nembutal. Again there was no sign of a neurosecretory response despite the fact that under the influence of this anaesthetic reflexes become hyperactive and the standard painful stimulus was attended with brisk motor responses.

Neurosecretion and adrenalectomy

Eight animals adrenalectomized 2 weeks previously were employed; four served as controls, and four were sacrificed 6 minutes after the standard painful stimulus. It was found that the appearance of the neurosecretory structures in the resting unstimulated adrenalectomized animals was not normal but was characterized by a moderate loss of neurosecretory material, with proportionately little vasodilatation. Following the painful stimulus the usual response could be detected consisting of vasodilatation and further loss of neurosecretory material, but the difference between experimental animals and controls was less apparent than in normal animals due to the previous partial loss of neurosecretory material occasioned by the adrenalectomy.

Neurosecretion following adrenal demedullation

Eight animals were studied 6 weeks after bilateral adrenal demedullation. Four served as controls and four were sacrificed with chloroform 5 minutes after the standard painful stimulus. The resting appearance of the neurosecretory structures was normal and the response to painful stimuli was not impaired.

Discussion

Neurosecretion following stress

It has been shown that neurosecretory material may be released from the neurohypophysis of the intact, unanaesthetized rat under various stressful conditions. These include pain (needle-prick, subcutaneous hypertonic saline), rage (forcible restraint), and fear (loud sound, being placed in unfamiliar surroundings). It is not surprising then that it also results from more severe stresses such as intraperitoneal formalin or immersion in ice water (*E.* and *B. Scharrer*, 1954). Because of the marked sensitivity of the response it was not considered necessary to increase further the variety of stresses employed or to include such commonly used severe stresses as surgical operations, fractures, muscle trauma or scalding.

On the other hand, it has never been possible to detect any response in anaesthetized animals beyond the effects produced by the anaesthetic agent itself. The magnitude of the response was roughly proportional to the intensity of the stimulus, being minor following mere handling of the animal, but marked following severe pain. It may be assumed then that the reaction is relatively nonspecific and that it takes place in the conscious intact animal following any noxious stimulus, provided it is intense or prolonged enough.

The significance of the neurosecretory response

The neurosecretory response described above is believed to be the morphological expression of the known release of anti-diuretic hormone following emotional stress (*Verney*, 1947). Rats quickly decapitated show no antidiuretic hormone in the serum (*Ames* and *Van Dyke*, 1952), and under these circumstances we find no change in the histological appearance of the neurosecretory material. Following stress (heart puncture), antidiuretic hormone becomes detectable in rat serum (*Ames* and *Van Dyke*, 1952), and indeed it increases 600% within the first minute after an electric shock (*Mirsky*, *Stein* and *Paulisch*, 1953), showing close agreement with the neurosecretory response which is detectable within the first 1 to 2 minutes after the painful stimulus. The different circumstances under which the neurosecretory response is demonstrable (needle-prick, restraint, loud sound, unfamiliar surroundings) are remarkably similar to those in which an elevated serum ADS has been found (*Mirsky*, *Stein* and *Paulisch*, 1954 a).

Numerous reports have appeared in the literature concerning the relationships between the posterior lobe hormones and the neurosecretory material (see the recent review by *E.* and *B. Scharrer*, 1954). Dehydration, carried out by a number of means in a number of different mammalian species always leads to depletion of the neurosecretory substance and evidence of increased activity on the part of the supraoptic and paraventricular neurones which are believed to produce it. Wherever the material is found, positive titers of posterior pituitary hormone can be detected and the two fluctuate in parallel fashion (*Hild* and *Zetler*, 1953 a); the material is absent in human diabetes insipidus (*Drager* and *Russell*, 1954; *Rothballer* and *Dugger*, 1955).

Recently it has been shown by specific histochemical techniques that both neurosecretory material and Pitressin contain disulfide groups (*Barnett*, 1954) and that the disulfide-positive material of the pars nervosa is depleted by both dehydration and stress (subcutaneous formaldehyde).

The experimental results presented here add further support to the concept that the neurosecretory material is the morphological equivalent of posterior lobe hormone. They also supplement other evidence, obtained from chronic preparations, with findings which are produced so rapidly as to eliminate a number of the factors complicating the interpretation of the histological changes which follow chronic experimentation.

Neurosecretion and anaesthesia

Ether anaesthesia was found to provoke the neurosecretory response. This observation is in close agreement with those of other investigators (*Ginsburg* and *Heller*, 1953; *Eversole* and *Giere*, 1954) who find increased titers of circulating antidiuretic hormone in the rat following ether administration. This effect of ether is not surprising when one considers how prolonged and unpleasant ether induction is, allowing ample time for the response to take place. The vasodilatation seemed disproportionately prominent in these animals but ether is well-known for its dilating effects on intracranial blood vessels (*Goodman* and *Gilman*, 1941).

On the other hand, chloroform, which is relatively nonirritating compared to ether (*Goodman* and *Gilman*, 1941) and whose induction was complete after 20 to 30 seconds, failed to elicit any neurosecretory response.

Nembutal and chloralose intraperitoneally both have a long but tranquil induction period and lack irritating qualities; neither elicited any neurosecretory response. The serum ADH level in rats subjected to chloralose anaesthesia was found to be only slightly elevated (*Dicker*, 1953).

It is impossible to say whether hypertonic injections or pain produced any further reaction under ether because the results were masked by the effect of ether itself. No detectable reaction followed either osmotic or painful stimuli in animals under Nembutal or chloralose. It may be concluded then that isolated effects of an osmotic stimulus on neurosecretion cannot be studied satisfactorily under anaesthetics, since these agents either produce the response themselves or prevent any response at all. It should be added that killing experimental animals by rapid exposure to saturated chloroform vapor is a very satisfactory method if it is desired to study neurosecretory material in its unaltered state, and that ether is quite unsuitable for this purpose.

Neurosecretion and the adrenals

It was found that the amount of neurosecretory material in the adrenalectomized animals maintained on 1% saline is reduced, but that the response to stress was still present. A similar reduction in neurosecretory substance after adrenalectomy has been reported by *Eichner* (1953) and *Malandra* and *Corbetta* (1953), but *Sawyer* and *Roth* (1953) found it unchanged. Moreover, considerable disagreement exists concerning the content

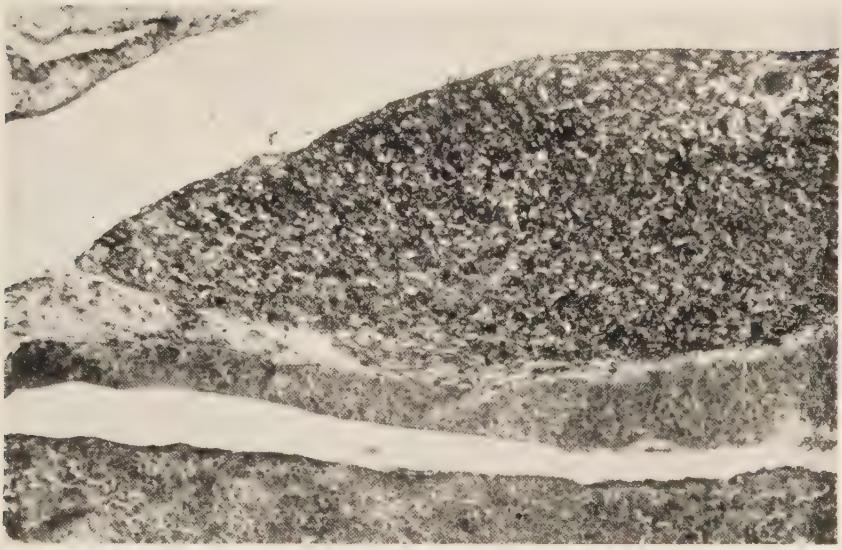


Fig. 2. Mid-sagittal section through the pituitary of a rat decapitated after anaesthesia with Nembutal. Large amounts of neurosecretory material are present in the neurohypophysis and the blood vessels are inconspicuous. Pars intermedia, pituitary cleft and a portion of the pars anterior are seen beneath the pars nervosa, and the pre-mamillary recess of the third ventricle appears in the upper left-hand corner. Chrome-alum-hematoxylin and phloxine stain, 5 mu. X 95.

Fig. 3. Mid-sagittal section through the pituitary of a rat 2 weeks after bilateral adrenalectomy. The rat was decapitated after a preliminary rest period. Neurosecretory material is scattered throughout the pars nervosa but the accumulations are less dense than those seen in Fig. 2. Chrome-alum-hematoxylin and phloxine stain, 5 mu. X 95.

of hormone in the pars nervosa and hypothalamus after adrenalectomy. Thus *Sawyer* and *Roth* (1953), measuring Pitocin, found it elevated; *Diamond* (1952), using an assay for ADH, found it unchanged; it was found to be reduced by *Kovacs* and *Bachrach* (1951), who used a different ADH assay method.

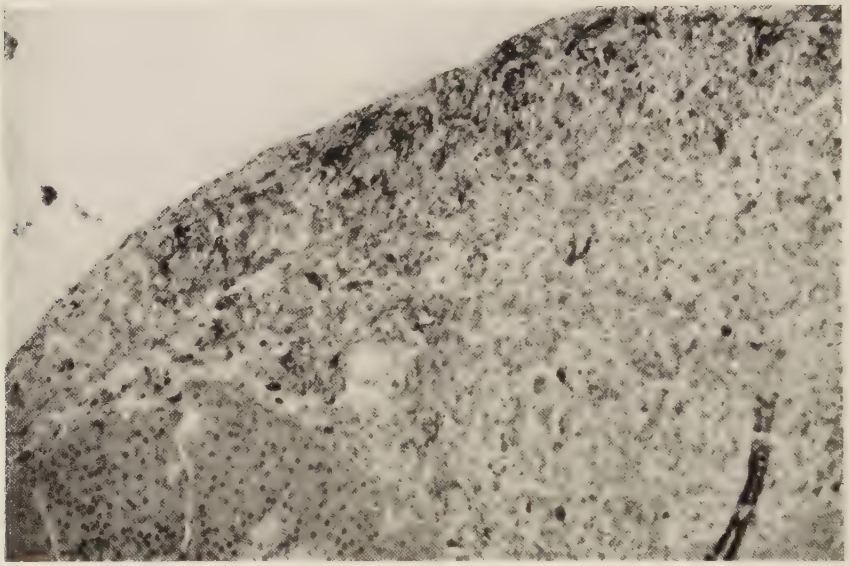


Fig. 4. Mid-sigittal section through the pituitary of a rat decapitated 10 minutes after the injection of less than 0,10 cc. of hypertonic saline subcutaneously into the tail. Very little neuromaterial is left in the pars nervosa, and vasodilatation is prominent, although not well shown because of the use of a red filter during photography. Chrome-alum-hematoxylin and phloxine stain, 5 mu. X 95.

After adrenalectomy, the blood levels of ADH have been shown to be slightly (*Ames* and *Van Dyke*, 1952) or moderately (*Birnie*, *Eversole*, *Boss*, *Osborn* and *Gaunt*, 1950) elevated; recently *Mirsky*, *Stein* and *Paulisch* (1954 b) have shown increased blood titers of ADH in adrenalectomized rats within the first 7 days post-operatively, but not 30 days after adrenalectomy. Increased serum ADS has been demonstrated in patients with Addison's disease (*Lloyd* and *Lobotsky*, 1950). Undoubtedly the quantity of *ADH* presents in the pars nervosa and hypothalamus, the serum levels of ADH, as well as the amount of neurosecretory material demonstrable microscopically all vary depending on the time elapsed after adrenalectomy and the type and amount of replacement therapy. These factors plus differences in methods may help to explain the above cited discrepancies.

It must be concluded that under certain conditions adrenalectomy is associated with increased release of neurosecretory material and increased serum ADH as well. This does not necessarily imply a purely reciprocal or antagonistic relationship between the adrenals and the neurohypophysis.

however. Adrenalectomy is followed by a number of complex changes, among which are decreased circulating volume and lower blood pressure (*Selye*, 1947), circumstances which have been shown to cause increased release of ADH in man (*Brun, Knudsen* and *Raaschou*, 1946; *Taylor* and *Noble*, 1950; *Leaf* and *Mamby*, 1952). It has been suggested that the ADH release is due to the negative water balance which follows adrenalectomy (*Martin, Herrlich* and *Fazekas*, 1939). Furthermore, there is reason to believe that neurosecretory material may itself stimulate the adrenals by inducing release of pituitary ACTH (see succeeding discussion). If so, then increased loss of neurosecretory material following adrenalectomy could be a compensatory mechanism following the fall in the level of circulating cortical hormones, or be considered the response to the "stress" of adrenal insufficiency.

Adrenal demedullation does not impair the neurosecretory response to stress. Nor do sympathectomy and denervation of the adrenals impair the release of ADH after emotional stress (*O'Connor* and *Verney*, 1944). The effects of adrenaline administration on the release of ADH in the dog are actually quite complicated; it may enhance the effect, annul it, or do nothing, a fact possibly due to the variable influence of adrenaline on ganglionic conduction depending on concentration (*Duke* and *Pickford*, 1951).

Neurosecretion and ACTH release

The types of stress (pain, fear, rage, chilling, intraperitoneal formalin) which elicit the neurosecretory response are also responsible for the release of pituitary ACTH. Because of this fact and the observation that some of the neurosecretory material is released into the hypophysial portal vessels and thence to the adenohypophysis, it was suggested that neurosecretory material (and thus posterior pituitary hormones) might be capable of causing the adenohypophysis to release ACTH (*Rothballer*, 1953). Microscopic observations supporting this concept have been reported by *Scharrer* (1954). A similar suggestion has been made by *Stutinsky, Schneider* and *Denoyelle* (1952), who found, using the intact rat for ACTH assay, that moderately large doses (0,5 I. U.) of Petressin produced an adrenal ascorbic fall. *McCann* (1954) has recently shown a high degree of correlation between diabetes insipidus and interference with the release of ACTH in rats with hypothalamic lesions. Moreover, his animals fail to release ACTH under the usual influences (histamine, adrenaline) but will do so after the intravenous administration of between 0,6 and 1,2 I. U. of Pitressin (but not Pitocin). Preliminary experiments of our own using dogs have borne this out.

Zuckerman (1954) has opposed the view that posterior pituitary hormones or neurosecretory material are involved in ACTH release, stating that the doses needed are "strong and non-physiological". The doses are much larger than the minimum needed for anti-diuresis, it is true, but not necessarily larger than the amounts released suddenly following stress (*Mirsky, Stein* and *Paulisch*, 1954 a). Furthermore, comparatively high concentrations should be easily attainable in the hypophysial portal circulation

with comparatively little reflection in the peripheral blood. Lastly, the possibility should be mentioned that the essential material is not Pitressin itself but a closely related neurosecretory substance present in commercial preparations of Pitressin.

Zuckerman (1954) has further cited the anatomical evidence of *Palay* (1953) and *Hanström* (1953) as being against the release of neurosecretory material into the portal vessels. This is paradoxical since both these authors have themselves suggested that neurosecretory material may influence the activity of the adenohypophysis in this fashion. The anatomical relationships between the neurosecretion-bearing fibers and the hypophysial portal vessels in a number of different species have recently been summarized (*Scharrer*, 1953), and intimate contact between the two seems to be the general rule.

Destruction of the median eminence will abolish the adrenal response to stress in rats (*McCann*, 1953) and in dogs (*Ganong* and *Hume*, 1954) but stalk section apparently need not do so (*Hume*, 1950; *Bonvallet*, 1951). Stalk section spares the neurosecretory vesicles of the median eminence and those scattered amongst the supraoptic and paraventricular neurones, which are still potentially capable of releasing neurosecretory material into the systemic or even the portal vessels, if the latter have been allowed to regenerate. That they actually do so is suggested by the work of several groups of investigators. Thus there is evidence of both anatomical and functional restitution of the proximal neurohypophysis after hypophysectomy in the rat (*Leveque*, 1954). Hypophysectomized rats still release ADH in response to noxious stimuli (*Mirsky*, *Stein* and *Paulisch*, 1954 c) and 5% of the normal ADH release following emotional stress persists following section of the supraoptico-hypophysial tracts in the dog (*O'Connor*, 1945). These same considerations apply with equal pertinence to the observations of ACTH release from the transplanted pituitary (*Cheng*, *Sayers*, *Goodman* and *Swinyard*, 1949; *Fortier*, 1952; *Long*, 1952).

The Nature of the Stainable Substance

The question arises whether the stainable substance is the hormone itself or only a carrier substance. One interpretation is that the stainable material is a glycolipoprotein (*Schiebler*, 1952) and that it is easily separated from the pharmacologically active element by alcohol-chloroform extraction and thus constitutes only a carrier molecule (*Hild* and *Zetler*, 1953 b). It has been further postulated that the lipoid nature of the carrier substance is an advantage in the lipoid-rich nervous tissue through which the neurosecretory material must pass in its migration from the supraoptic nucleus to the posterior pituitary (*Hild* and *Zetler*, 1953 b; *Benoit* and *Assenmacher*, 1953). Lastly *Hild* and *Zetler* (1953 b) suggest that the hormone and its carrier substance are split in the posterior lobe at the moment of release and the carrier molecule acted upon enzymatically by the pituicytes so that it is no longer stainable.

However, more recent histochemical studies have failed to confirm the lipoid nature of the material and suggest that it is a simple protein-like

substance, perhaps vasopressin itself (*Sloper*, 1954). Moreover these same studies have failed to confirm the splitting of stainable material from hormone by alcohol-chloroform extraction. Even if the neurosecretory material were partly lipid, it is difficult to see how this would facilitate its transport since the lipid content of the nervous system is largely due not to the axoplasm but to the myelin sheath, and it is presumably through the former, not the latter, that the material must pass, especially since the myelin sheath is discontinuous at the nodes of Ranvier and quite scanty along the supraoptico-hypophysial tract anyway.

Finally, the stainable material has been repeatedly observed in the lumen of the blood vessels (*Rioch*, 1938; *Hanström*, 1952; *Rothballer*, 1953; *Scharrer* and *Frandson*, 1954; *Barnett*, 1954), so that there is no real reason to believe that the pharmacologically active element and the stainable portion ever separate before reaching the blood stream. Nor is there reason at present to attribute to the pituicytes any functions other than those which glial cells perform elsewhere in the nervous system; indeed the pituicytes are indistinguishable from astrocytes in tissue culture (*Hild*, 1954).

For the present, distinctions between stainable carrier substance and the pharmacologically active portion seem artificial, although we admit that the hormonal potency of the stainable neurosecretory material with respect to oxytocic, pressor and antidiuretic activity, or other activities as yet unsuspected is not always necessarily the same.

Summary

1. The characteristic response to stress of hypophysial and hypothalamic neurosecretory material is described. It is encountered following a variety of stimuli involving pain, fear, or rage and is roughly proportional to the intensity and duration of the stimulus.

2. It is produced by ether anaesthesia, but not by the administration of chloroform, Nembutal or chloralose. In anaesthetized animals no further effects of pain or osmotic stimuli are detectable. Chloroform is the agent of choice when it is desired to sacrifice animals without altering neurosecretory morphology.

3. The amount of neurosecretory material in the unstimulated adrenalectomized animal is reduced but the neurosecretory response to stress persists following adrenalectomy and adrenal demedullation.

4. It is believed that the stainable neurosecretory substance is the morphological equivalent of posterior pituitary hormone and distinctions between hormone and carrier-substance are considered unnecessary. The role of the neurosecretory substance is discussed in relation to known anti-diuretic hormone responses, adrenal insufficiency, and the pituitary release of ACTH following stress.

Zusammenfassung

1. Es wird die charakteristische Reaktion hypophysärer und hypothalamischer Neurosekretion auf Stress beschrieben. Sie tritt im Gefolge einer Reihe von Reizen auf, die Schmerz, Furcht oder Zorn umfassen, und ist der Intensität und Dauer des Reizes annähernd proportional.

2. Sie wird durch Ätheranästhesie, jedoch nicht durch die Anwendung von Chloroform, Nembutal oder Chloralose hervorgerufen. Bei anästhesierten Tieren

sind keine weiteren Wirkungen von Schmerzreizen oder osmotischen Reizen feststellbar. Chloroform ist das Agens der Wahl, wenn man die Tiere zu opfern beabsichtigt, ohne die neurosekretorische Morphologie zu ändern.

3. Die Menge des Neurosekretes, bei dem nicht gereizten adrenalektomierten Tier wird herabgesetzt, jedoch bleibt die neurosekretorische Reaktion auf Stress im Gefolge von Adrenalektomie und adrenaler Demedullation erhalten.

4. Es wird angenommen, daß die färbbare neurosekretorische Substanz das morphologische Äquivalent des Hypophysenhinterlappenhormons ist, Unterscheidungen zwischen Hormon und Trägersubstanz werden als unnötig bezeichnet. Die Rolle der neurosekretorischen Substanz wird in Beziehung auf bekannte antidiuretische Hormonreaktionen, adrenale Insuffizienz und pituitäre Freisetzung von ACTH auf Stress besprochen.

Literature

Ames, R. G., and *H. B. van Dyke*, Endocrinology (Am.) *50* (1952), 350. — *Barnett, R. J.*, Endocrinology (Am.) *55* (1954), 484. — *Benoit, J.*, and *I. Assenmacher*, Arch. Anat. micr. morph. exper. *42* (1953), 334. — *Birnie, J. H.*, *W. J. Eversole*, *W. R. Boss*, *C. M. Osborn* and *R. Gaunt*, Endocrinology (Am.) *47* (1950), 1. — *Bonvallet, M.*, *E. Morel*, *F. Stutinsky* and *P. Benda*, J. Physiol. et Path. gén. *43* (1951). 661. — *Brun, C.*, *E. O. E. Knudsen* and *F. Raaschou*, J. clin. Invest. (Am.) *25* (1946), 568. — *Cheng, P. C.*, *G. Sayers*, *L. S. Goodman* and *C. A. Swinyard*, Amer. J. Physiol. *159* (1949), 426. — *Diamond, M.*, Amer. J. Physiol. *171* (1952), 719. — *Dicker, S. E.*, J. Physiol. (Brit.) *122* (1953), 149. — *Drager, G. A.*, and *G. V. Russell*, Anat. Rec. (Am.) *118* (1954), 295. — *Duke, H. N.*, and *M. Pickford*, J. Physiol. (Brit.) *114* (1951), 325. — *Eichner, D.*, Z. Zellforsch. usw. *38* (1953), 488. — *Eversole, W. J.*, and *F. A. Ciere*, Fed. Proc. *13* (1954), 42. — *Fortier, C.*, Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, Blakiston Co., New York, *4* (1952), 124. — *Ganong, W. F.*, and *D. M. Hume*, Endocrinology (Am.) *55* (1954), 474. — *Ginsburg, M.*, and *H. Heller*, Endocrinology (Am.) *9* (1953), 274. — *Gomori, G.*, Amer. J. Path. *17* (1941), 395. — *Goodman, L.*, and *A. Gilman*, The Pharmacological Basis of Therapeutics. The MacMillan Co. New York, 1941, p. 58. — *Hanström, B.*, Kungl. Fysiografiska Sallskapets i Lund Forh. Bd. 22, nr. 6, p. 1 (1952). — *Hanström, B.*, Z. Zellforsch. usw. *39* (1953), 241. — *Hild, W.*, Z. Zellforsch. usw. *40* (1954), 257. — *Hild, W.*, and *G. Zetler*, Pflügers Arch. *257* (1953 a), 169. — *Hild, W.*, and *G. Zetler*, Z. exper. Med. *120* (1953 b), 236. — *Kovacs, K.*, and *D. Bachrach*, Acta med. Scand. *141* (1951), 137. — *Leaf, A.*, and *A. R. Mamby*, J. clin. Invest. (Am.) *31* (1952), 60. — *Leveque, T. F.*, Anat. Rec. (Am.) *118* (1954), 325. — *Lloyd, C. W.*, and *J. Lobotsky*, J. clin. Endocrinol. *10* (1950), 318. — *Long, C. N. H.*, Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, Blakiston Co., New York, *4* (1952), 139. — *Malandra, B.*, and *S. Corbetta*, Z. Zellforsch. usw. *39* (1953), 318. — *Martin, S. J.*, *H. C. Herrlich* and *J. F. Fazekas*, Amer. J. Physiol. *127* (1939), 51. — *McCann, S. M.*, Amer. J. Physiol. *175* (1953), 13. — *McCann, S. M.*, and *J. R. Brobeck*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) *87* (1954), 318. — *Mirsky, I. A.*, *M. Stein* and *G. Paulisch*, XIX International Physiological Congress, Abstract of Communication, 1953, 621. — *Mirsky, I. A.*, *M. Stein* and *G. Paulisch*, Endocrinology (Am.) *54* (1954 a), 491. — *Mirsky I. A.*, *M. Stein* and *G. Paulich*, Endocrinology (Am.) *54* (1954 b), 691. — *Mirsky, I. A.*, *M. Stein* and *G. Paulisch*, Endocrinology (Am.) *55* (1954 c), 28. — *O'Connor, W. J.*, and *E. B. Verney*, Quart. J. exper. Physiol. *33* (1945), 77. — *O'Connor, W. J.*, Quart. J. exper. Physiol. *33* (1946), 149. — *Palay, S. L.*, Amer. J. Anat. *93* (1953), 107. — *Rioch, D. McK.*, A. Res. Nerv. a. Ment. Dis., Proc. *XVII* (1938), 151. — *Rothballer, A. B.*, Anat. Rec. (Am.) *115* (1953), 21. — *Rothballer, A. B.*, and *G. S. Dugger*, Neurology

5 (1955), 160. — *Sawyer, W. H.*, and *W. D. Roth*, Fed. Proc. *12* (1953), 125. — *Scharrer, E.*, Verhandl. Anat. Gesellsch. 51. Versammlung, Mainz, April, 1953. — *Scharer, E.*, Experientia *10* (1954), 264. — *Scharrer, E.*, and *R. D. Frandson*, Anat. Rec. (Am.) *118* (1954), 350. — *Scharrer, E.*, and *B. Scharrer*, Handb. d. mikr. Anat. des Menschen. Möllendorf, VI/5, Springer-Verlag, Berlin, 1954. — *Schiebler, Th. H.*, Experimental Cell Research 3 (1952), 249. — *Selye, H.*, Textbook of Endocrinology, Acta Inc., Med. Publ. Montreal, 1947. — *Sloper, J. C.*, J. Anat. (Brit.) *88* (1954), 576. — *Stutinsky, F., J. Schneider* and *P. Denoyelle*, Ann. endocrinol. *13* (1952), 641. — *Taylor, N. B. G.*, and *R. L. Noble*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) *73* (1950), 207. — *Verney, E. B.*, Proc. roy. Soc. Lond. s. B. *135* (1947), 25. — *Waring, H.*, and *F. W. Landgrebe*, The Hormones Physiology, Chemistry and Applications *11* (1950), 427, ed. G. Pincus and K. V. Thimann, Academic Press. Inc., New York, 1954. — *Zuckerman, S.*, Lancet, April 10 and 17, 1954, pp. 739 and 789.

Anschrift des Verfassers: *Alan B. Rothballer* M. D., Montreal Neurological Institute, 3801 University Street, Montreal 2, Canada.

Aus dem Anatomo-pathologischen Institut der Universität Mailand, Italien
(Direktor: Prof. *Piero Redaelli*)

Neue Ergebnisse zur Glukagonfrage

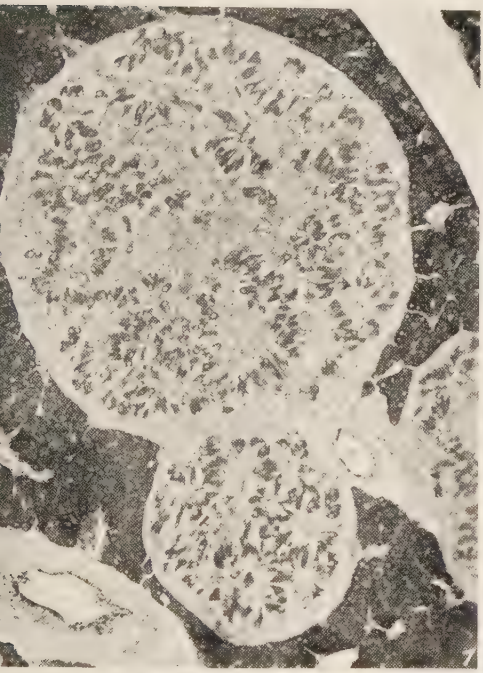
Von

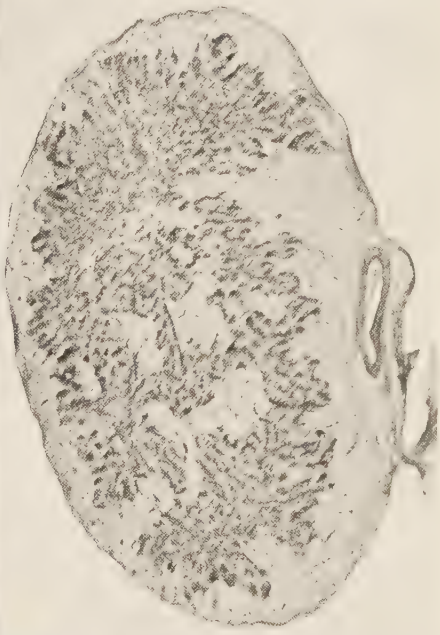
C. Cavallero, R. Fior, B. Malandra und **L. Mosca**

Mit 6 Textabbildungen

Die Hypothese einer doppelten inneren Sekretion der pankreatischen Inseln wurde schon mehrmals in der Literatur behandelt, doch wurde das Studium dieses Problems erst in letzterer Zeit mehr ausgedehnt und man ist heute im Besitz einiger sehr interessanter physiopathologischer Ergebnisse. Die morphologischen und physiologischen Befunde erlauben uns jetzt zu behaupten, daß in den pankreatischen Inseln außer dem Insulin auch ein zweiter Stoff, der höchstwahrscheinlich hormonaler Natur ist, gebildet und im Kreislauf freigesetzt wird. Dieser Stoff besitzt eine blutzuckererhöhende, glykogenolytische und insulinhemmende Wirkung und wurde Glukagon, „hyperglycemic-glycogenolytic factor", „HG-factor" oder auch „alpha-cell hormone" genannt. Glukagon ist jedoch der am meisten berechtigte Terminus, da die Substanz sowohl von den Verfassern, die sie als erste identifiziert haben (*Kimball* und *Murlin*, 1923) als auch von denen, die sie zum erstenmal genau studiert haben (*Bürger* und *Kramer*, 1929; *Bürger* und *Brandt*, 1935), so genannt wurde.

Wie wir schon anderwärts unterstrichen haben (*Cavallero*, 1953 a, b), haben die pankreatischen Inseln des Menschen und der Wirbeltiere nicht eine einheitliche cytologische Zusammensetzung, sondern bestehen fast ausschließlich aus zwei Zellarten, die sehr verschiedene morphologische Eigenschaften besitzen. Diese schon lang bekannte Eigenheit wurde vorerst nie richtig bewertet: vor 50 Jahren sprachen die Morphologen von hellen und dunklen Zellen (*Massari*, 1898; *Diamare*, 1899; *Schulze*, 1900; *Ssobolew*, 1902) und im Jahre 1908 führte *Lane* in die insuläre Morphologie die heute gebräuchlichen Ausdrücke A- und B-Zellen ein. Es handelt sich um zwei höchstwahrscheinlich autonome Zellarten, die beide cytoplasmatische Granulationen aufweisen, und die man mit geeigneten Färbungsmethoden leicht unterscheiden kann. Die neuesten Studien über die Inselmorphologie haben die Feststellung ermöglicht, daß die A- und B-Zellen den wichtigsten Bestandteil der Inseln aller Tiergattungen, vom Fisch bis zum Menschen, darstellen und daß nur das Zahlenverhältnis zwischen den zwei Typen und die Verteilung in den Inseln sich je nach den Gattungen verändern (Abb. 1 und 2). Weiterhin wurde bestätigt, daß eindeutige cytologische und cytochemische Unterschiede zwischen beiden Zellentypen existieren, so daß ihre morphologische und funktionelle Selbständigkeit angenommen werden muß.





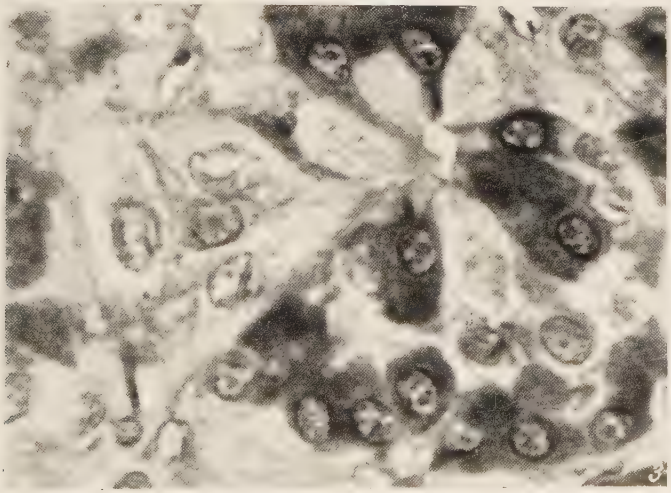


Abb. 1. Hauptinsel von *Cyprinus Carpio* (1) und von *Scorpaena Scrofa* (2): Die B-Zellen sind dunkel, dagegen sind die A-Zellen hell. 3 zeigt ein Detail einer Hauptinsel des *Cyprinus Carpio*, in der man die Cytologie der B- (dunkel) und der A-Zellen (hell) besser übersieht. Chromhämatoxylin-Phloxin-Färbung nach Gomori.

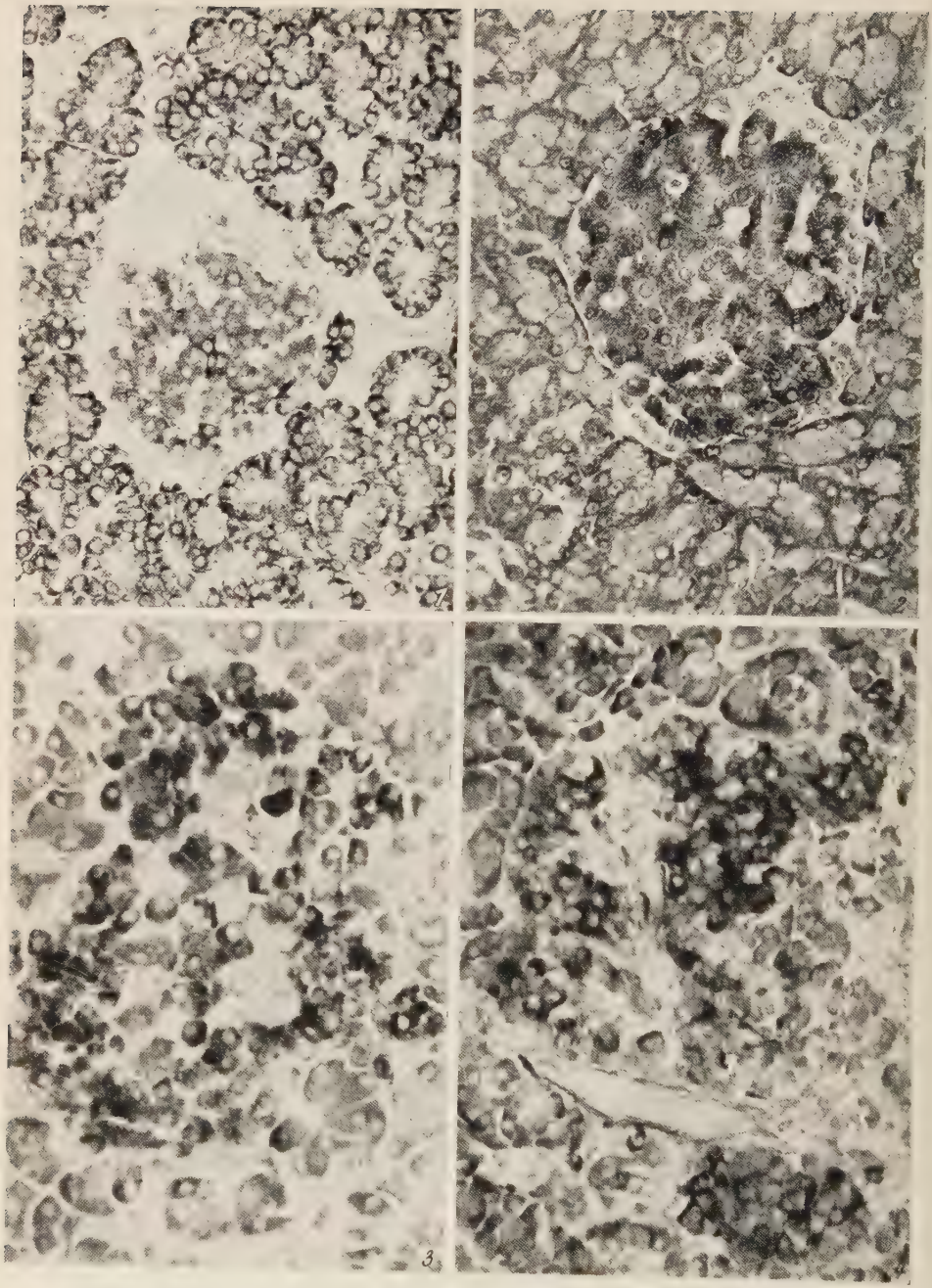


Abb. 2. In (1) pankreatische Insel einer neugeborenen Ratte: Ausgedehnter peripherischer Halo von A-Zellen im Gegensatz zur erwachsenen Ratte (2), bei der die A-Zellen spärlich sind. In (3) Insel eines *Gallus Domesticus* mit unregelmäßig vermischten A- und B-Zellen. Ähnliche Bilder weist die Insel eines erwachsenen Menschen auf (4). Paraldehyd-Fuchsin-Färbung nach Gomori.

Außerdem wurde bewiesen, daß die A- und B-Zellen verschieden auf etliche physiologische und pathologische Reize reagieren, so daß es Faktoren gibt, die eine Zellart beeinflussen, während die andere nicht reagiert.

Entstehungsort des Glukagons

Die B-Zellen gelten allgemein als insulinbildende Elemente. Alloxan, n-Methylalloxan, n-Ethylalloxan, die Dehydro-l-ascorbinsäure, Harnsäure und Dithizon bringen eine unwiderrufliche Verletzung der B-Zellen hervor, vermindern den Insulingehalt der Bauchspeicheldrüse und verursachen einen durch den Insulinmangel bedingten Diabetes mellitus. Die A-Zellen bleiben unter diesen Bedingungen ganz normal. Die Bauchspeicheldrüse wird bei lang fastenden Tieren oder bei denen, die längere Zeit mit Insulin behandelt wurden sowie bei Tieren, denen eine sehr fettreiche Diät verabreicht wurde, insulinarm und zeigt bei histologischer Untersuchung eine Hypotrophie der B-Zellen. Dagegen erhält man durch eine zuckerreiche Diät eine Hypertrophie und Degranulation der B-Zellen.

Die A-Zellen werden vielerseits als Glukagonquelle angesehen. Es besteht kein Zweifel, daß es sich um sezernierende Zellen handelt, da sie cytoplasmatische Körnchen besitzen und den Wänden der feinen insulären Kapillaren anliegen, was bekanntlich ein Charakteristikum der innersekretorischen Elemente ist. Mehrere überzeugende Beweise wurden bis heute gegeben, daß diese Zellen das Glukagon ausarbeiten.

Tatsächlich konnte man beweisen, daß der Glukagongehalt jeweils größer ist, wenn die Anzahl der A-Zellen bedeutend ist, so z. B. im Pankreas der Feten (*Sutherland* und *de Duve*, 1948) und in demjenigen der Vögel (*Vuylsteke* und *de Duve*, 1953); Glukagon findet man auch nach Unterbindung der Ausführungsgänge des Pankreas mit darauffolgender Atrophie des exokrinen Drüsengewebes und nach Zerstörung der B-Zellen durch Alloxanverabreichung (*Sutherland* und *de Duve*, 1948; *Pincus*, 1950; *Gaede* und Mitarbeiter, 1950; *Stahl* und *Dorner*, 1952).

Unsere ersten Versuche auf diesem Gebiete zielten hauptsächlich darauf, die letztgenannten Behauptungen zu beweisen und haben überzeugende Resultate geliefert. Wir fanden Glukagon im Kaninchenpankreas, das eine vollkommene Atrophie des exokrinen Gewebes infolge der Unterbindung der Ausführungsgänge aufwies (*Cavallero* und *Malandra*, 1951) sowie in den Inselkörperchen eines Fisches (Scorpaena scropha, Linn.), in denen man viele A-Zellen, aber kein exokrines Gewebe findet (*Mosca*, 1951; *Malandra* und *Mosca*, 1952). Andere Beobachtungen stehen jedoch im Gegensatz zu diesen Folgerungen (*Weitzel* und Mitarbeiter, 1953; *Volk* und Mitarbeiter, 1954 a, b).

In unseren Versuchen konnten wir mit dem Test der Hyperglykämie feststellen, daß die hyperglykämisierende Wirkung der Extrakte bei insulinarmen Ratten (nach Alloxanbehandlung oder Pankreasektomie) weit größer als bei normalen Tieren ist (Abb. 3). Es entstand so die Frage einer insulinantagonistischen Wirkung des Glukagons; diese Behauptung hat sich heute als begründet erwiesen.

Unsere Beobachtungen haben also bewiesen, daß das Glukagon weder vom exokrinen Gewebe noch von den B-Zellen verarbeitet wird, aber sehr wahrscheinlich in den A-Zellen der Inseln ihren Entstehungsort hat. Wenn auch diese Folgerung nur auf indirekten Untersuchungsmethoden beruht, so hat sie doch weitere Versuche angespornt. So haben verschiedene Verfasser nach einem chemischen Stoff geforscht, der imstande sei, die A-Zellen elektiv zu zerstören, so wie bekanntlich Alloxan auf die B-Zellen wirkt. Die Behauptung von *van Campenhout* und *Cornelis* (1951), daß $CoCl_2$ imstande sei, das A-Zellensystem des Meerschweinchens zu zerstören, hat großes Interesse erweckt. Dieses Präparat bedingt beim Meerschweinchen und bei Kaninchen Degranulations- und Vakuolisationserscheinungen der A-Zellen und setzt gleichzeitig den Glukagongehalt des Pankreas einigermaßen herab (*Vuylsteke* und Mitarbeiter, 1952; *Eser* und *Tüzünkam*, 1952); unter der Einwirkung des $CoCl_2$ erscheint beim Tier eine vorübergehende Hyperglykämie, die als die Folge der Glukagonfreisetzung aus den beschädigten A-Zellen aufgefaßt wurde. *Avezzù* (1952) hat außerdem mitgeteilt, daß es ihm gelungen ist, den Alloxandiabetes bei dem Kaninchen durch Verabreichung von $CoCl_2$ zu normalisieren, allerdings nur bei Tieren, die eine kurzfristige Krankheit aufwiesen.

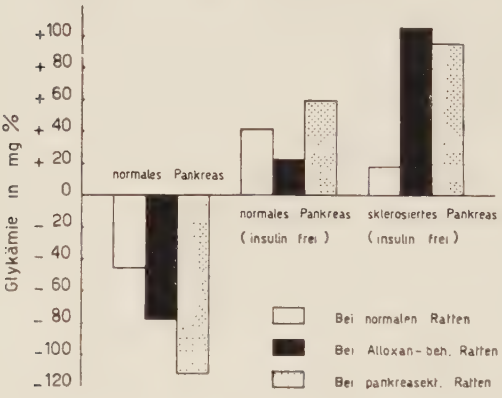


Abb. 3. Veränderungen der Glykämie bei der Ratte 30 Minuten nach intravenöser Injektion verschiedener Kaninchenpankreasextrakte.

Verschiedene Kontrollversuche haben jedoch Resultate geliefert, die das Interesse für diese Substanz herabgesetzt haben. *Volk* und Mitarbeiter (1953 a, b; 1954 a) konnten feststellen, daß die $CoCl_2$-bedingte Hyperglykämie auch im pankreatektomierten Tier erscheint, daß sie beim normalen Tier nicht mit einer bedeutenden Verminderung des Glukagongehaltes des Pankreas einhergeht und daß sie sich jedesmal, wenn man diesen Stoff im Augenblick der höchsten Degranulation der A-Zellen verabreicht, wiederholt. *Fodden* und *Read* (1954) haben sogar, anstatt einer Verminderung, eine Vermehrung des Glukagons in der Bauchspeicheldrüse nach $CoCl_2$-Behandlung festgestellt und *von Holt* (1953) hat histologisch bewiesen, daß die wiederholte Verabreichung kleiner Dosen die Anzahl der A-Zellen vermehrt. Auch in anderen Versuchen konnten *Fodden* (1953 b) und *Creutzfeldt* und *Schmidt* (1954) keine bedeutende Besserung des Alloxandiabetes nach Verabreichung dieser Substanz beobachten. In unserem Institut haben *Lesca* und *Malandra* (1954) bei der Ratte eine $CoCl_2$-bedingte Hyperglykämie festgestellt, die sich nach jeder Verabreichung dieses Salzes ohne Zusammenhang mit den Zellveränderungen, aber gleichzeitig mit einer Ver-

minderung des Leberglykogengehaltes wiederholte. Auf Grund dieser Beobachtungen haben sie gefolgert, daß die Kobalthyperglykämie, zumindest bei der Ratte, auf einer primären hepatischen Glykogenolyse beruht und nicht als Folge einer Freisetzung des glykogenolytischen Faktors aus den A-Zellen der Inseln aufgefaßt werden kann. Auch andere Verfasser haben ähnliche Folgerungen gezogen mit Bezug sowohl auf das Kobalt wie auch auf andere Stoffe, die eine angeblich elektive Wirkung auf die A-Zellen haben sollen, wie Ölmast, CCl_4, Phosphor, Na-Diethyldithio-karbamate. Auffallend ist der Bericht von *Volk* und Mitarbeitern (1954 b), die beim Hund nach Unterbindung der Ausführungsgänge des Pankreas, Alloxanbehandlung und $CoCl_2$-Behandlung noch einen blutzuckererhöhenden Faktor aus dem Pankreas gewinnen konnten.

Dagegen konnte man bessere Resultate mit der Anwendung von Dekamethylendiguanidindichlorhydrat (Synthalin A) (*Davis*, 1952; *Fodden*, 1953 b; *Fodden* und *Read*, 1954) und kürzlich von p.aminobenzolsulfonamid-isopropylthiodiazol (*von Holt* und Mitarbeiter, 1954) beobachten. Die Anwendung beider Präparate erreicht eine cytoplasmatische Degranulation, Vakuolisation, Kernpiknose und bisweilen eine vollkommene Zerstörung der A-Zellen. Die Injektion eines dieser Präparate bedingt beim normalen Tier eine schwere progressive Hypoglykämie und beim Alloxantier eine Normalisierung der Glykämie. Synthalin A setzt den Glukagongehalt des Pankreas auf Null herab (*Fodden* und *Read*, 1954). Wenn diese Beobachtungen auch späterhin ihre Gültigkeit beweisen werden, wird man die einzelnen Glukagonverarmungserscheinungen genau studieren können und ein neues Forschungsgebiet wird sich, wie zur Zeit der Entdeckung der Alloxanwirkung, den Versuchern eröffnen.

Das Glukagon wird nicht nur in den Inseln produziert, sondern man findet es auch in den Ausführungsgängen des Pankreas, wo man histologisch eine nicht unbedeutende Anzahl an A-Zellen darstellen kann (*Gaede* und *Ferner*, 1950). Weiterhin haben *Sutherland* und Mitarbeiter (1949) einen Faktor aus der Magen- und Duodenumschleimhaut isoliert, der anscheinend mit dem Glukagon identisch ist. Diese und andere Verfasser behaupten, daß die Silberzellen dieser Schleimhäute den A-Zellen gleich seien. Es scheint jedoch, daß die Färbbarkeit der obgenannten Zellen nicht die gleiche der A-Zellen sei und daß beide Zelltypen funktionell nicht absolut identisch seien (*Fodden*, 1953 a; *Davis*, 1954).

Ausschüttung des Glukagons in den Kreislauf

Um die hormonale Natur eines Sekrets festzustellen, ist es notwendig, seine direkte Ausschüttung in den Kreislauf zu beweisen. Die von uns durchgeführten Pankreastransplantationsversuche weisen in diesem Bezug ein gewisses Interesse auf. Wir haben bei der Ratte, in der eine Homotransplantation des alloxanierten Pankreas in das Bauchfell oder in das subkutane Gewebe ausgeführt wurde, eine oft bedeutende Hyperglykämie bemerkt, während die Transplantation von normalem Pankreas eine Hypoglykämie verursachte. Falls man als Empfänger alloxandiabetische oder pankreasektomierte Tiere verwendete, war die hypoglykämische Wirkung des Trans-

plantats besonders auffallend (Abb. 4). Dies ist ein weiterer Beweis, daß das Glukagon einer der funktionellen Gegenspieler des Insulins sein könnte. Wir glauben, daß die Hyperglykämie, die sich nach Homotransplantation von alloxaniertem Pankreas einstellt, einer Befreiung des Glukagons aus den nach Alloxanbehandlung intakt gebliebenen A-Zellen des Transplantats zuzuschreiben ist (*Cavallero* und *Malandra*, 1949; *Malandra* und *Cavallero*, 1950).

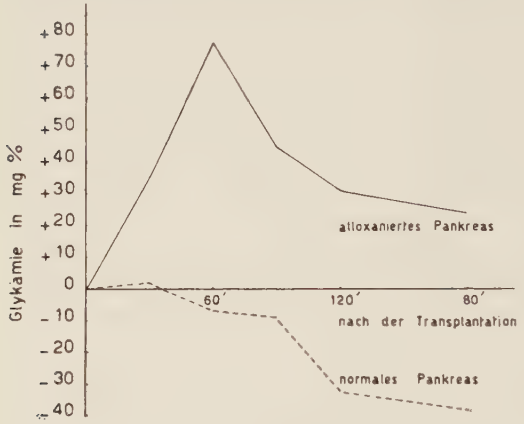


Abb. 4. Veränderungen der Glykämie bei diabetischen Ratten mit Pankreashomotransplantaten.

Foà und Mitarbeiter (1949) haben gleichwertige Resultate in ihren Versuchen mit gekreuztem Blutablauf bei Hunden erzielt. Weitere Beweise einer Glukagonbefreiung erreichte *Eser* (1951), der in Perfusionsversuchen des Hundepankreas die Erscheinung hyperglykämisierender und glykogenolytischer Eigenschaften in der Perfusionsflüssigkeit beobachtet hat. *Bornstein* und Mitarbeiter (1951) haben bei Katzen mit metahypophysärem Diabetes und bei alloxandiabetischen Ratten nach Hypophysektomie und Nebennierenentfernung das Auftreten einer hyperglykämisierenden Substanz im Blut der Vena pancreatico-duodenalis nach Injektion von Wachstumshormon festgestellt.

Physiologische Eigenschaften des Glukagons

Die bestbekannte Eigenschaft des Glukagons ist diejenige der Steigerung der Leberglykogenolyse mit darauffolgender Erhöhung des Glykämieniveaus. Diese glykogenolytische Wirkung scheint mit einem erhöhten Quantum aktiver Phosphorylase in der Leberzelle zusammenzuhängen (*Sutherland*, 1950). Im Gegensatz zum Adrenalin hat dagegen dieses Hormon keine Wirkung auf das kardiovaskuläre System, steigert nicht das Blutniveau der Milchsäure, und hält nicht wie das Adrenalin den peripherischen Kohlenhydratverbrauch auf (*Van Itallie* und Mitarbeiter, 1954).

Bezüglich des Muskelglykogens wurde behauptet, daß das Glukagon bedeutungslos sei (*Sutherland*, 1950; *Vuylsteke* und Mitarbeiter, 1950; *Pincus*, 1950; *Tyberghein*, 1952), anderseits haben *R.-Candela* und Mitarbeiter (1951) bei Versuchen in vitro beobachtet, daß es die Wirkung des Insulins auf das isolierte Rattenzwerchfell verteilt. *Rutman* und Mitarbeiter (1953) haben behauptet, es gäbe zwar eine Vermehrung des Muskelglykogens, die sei jedoch an die Glykogenreserve und die Insulintüchtigkeit des Pankreas gebunden. Schließlich haben *Milman* und Mitarbeiter (1954) bei Kaninchen mit E-Avitaminose eine Vermehrung des Muskelglykogens im Gegensatz zu

einer Verminderung des Leberglykogens nach Glukagonverabreichung bemerkt. In vitro erhöht das Glukagon bei Leberschnitten die Atmung (*Heard* und Mitarbeiter, 1948) und die Neoglykogenese (*Waters*, 1949); außerdem wird die Verarbeitung der Fettsäure, sowohl in Anwesenheit von Azetat wie auch von Glukose oder Fruktose, verhindert und die Oxydierung der Fettsäuren angespornt mit Erhöhung der Ketonkörperproduktion (*Haugaard* und *Haugaard*, 1953, 1954). In vivo wird der Prozentsatz der Leberfette gesteigert (*Bensley* und *Woerner*, 1938; *Payne*, 1954). Dagegen wurde der Einfluß auf den Ketonkörperumsatz noch nicht ganz klargelegt: beim pankreasektomierten Hund haben *Zimmermann* und *Donovan* (1948) eine Steigerung beobachtet, dagegen *Rutman* und Mitarbeiter (1953) eine Verminderung, die jedoch derjenigen, die durch Insulinverabreichung bedingt wird, gleichwertig war. *Foà* und *Weinstein* (1950) haben beim pankreasektomierten Hund nach Anwendung von insulinfreien Pankreasextrakten eine Verminderung der Ketonemie und dagegen eine Erhöhung mit reinem Glukagon festgestellt, so daß sie an die Möglichkeit der Existenz eines weiteren Pankreasfaktors mit antiketonemischer Wirkung denken, der weder Insulin noch Glukagon sein kann. *Fodden* (1953 a) behauptet, daß beim normalen Tier das Glukagon überhaupt keinen Einfluß auf den Ketonkörperumsatz besitzt, daß es aber beim alloxandiabetischen Tier sich der Erhöhung dieser Metaboliten im Blut und im Harn widersetzt. *Kalant* (1954) beobachtete bei der fastenden Ratte eine antiketonemische Wirkung des Glukagons, die mit einer gewissen Einschränkung der Leberverfettung und mit einer erhöhten Na-Exkretion einhergeht.

Weiterhin besitzt das Glukagon die Eigenschaft, die Anzahl der eosinophilen Granulozyten herabzusetzen; dies geschieht vielleicht indirekt durch eine Stimulierung der Nebennierenrinde, doch kann man eine ähnliche Wirkung auch nach einer einfachen Steigerung der Glykämie des Tieres mittels Zuckerinfusion beobachten und daher scheint es sich um eine aspezifische Erscheinung zu handeln (*de Duve*, 1953).

Es ist jedoch noch nicht definitiv bewiesen, ob dieses Prinzip, daß in den Inseln gespeichert wird, im Falle einer künstlichen Herabsetzung des Blutzuckerniveaus auch wirklich freigesetzt wird, so daß es noch nicht einwandfrei klargelegt worden ist, ob es eine effektive homöostatische Aktion im normalen Zuckerumsatz ausübt. Die Versuche von *Foà* und Mitarbeitern (1952 a, b) bei Hunden mit gekreuztem Kreislauf sollen gezeigt haben, daß das Insulin eine Freisetzung des Glukagons aus den Inseln bedingt und daß umgekehrt Glukagon die Insulinsekretion fördert. *Kracht* (1953) hat bei der Ratte nach Glukagonverabreichung kariometrische Untersuchungen angestellt und sah eine Vergrößerung der B-Zellenkerne, die der Verfasser als Zeichen einer Hyperfunktion des insulinsezernierenden Systems deutet. Dagegen hat *Mohnike* (1952) bei insulinbehandelten Meerschweinchen keine bemerkbaren Veränderungen der A-Zellen beobachten können. Ähnliches berichtet auch *Creutzfeldt* (1954). Weitere interessante Annahmen über die physiologische Tätigkeit dieses pankreatischen Prinzips haben bis heute noch keinen überzeugenden Beweis gefunden (*Bürger*, 1950; *de Duve*, 1953).

Eine andere, jetzt vielbesprochene Frage ist die nach einer Interferenz des Glukagons im normalen Wachstumsprozeß und eines engen Zusammenhanges zwischen diesem Wirkstoff und dem hypophysären Wachstumshormon.

Es ist weit bekannt, daß einst das Problem der Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und pankreatischen Inseln lange Zeit hindurch morphologischen und physiologischen Untersuchungen unterzogen wurde, ohne jedoch ein endgültiges Resultat zu erreichen und daß auch heute noch, trotz der Verfeinerung der Experimentaltechnik und dem Gebrauch gereinigter Hypophysenpräparate, die Frage offen bleibt. Aus der Fülle von Arbeiten, die das Problem einer direkten Relation zwischen Wachstumshormon und pankreatischen Inseln behandeln, seien diejenigen von *Sonenberg* (1952), *Ferner* und *Tonutti* (1953), *Mayer* und *Silides* (1953), *Thiemer* (1953), *Foà* und Mitarbeiter (1952), *Kracht* (1953), *Colizzi* und *Tusini* (1953) erwähnt. Doch gibt es auch etliche Berichte negativer Resultate. Einige der Forscher, die an die Stimulation der Inseln durch das Wachstumshormon glauben, behaupten, es handle sich um eine direkte Stimulation der B-Zellen, während andere eher im Wachstumshormon das trophische Hormon der A-Zellen erblicken („alphacytotroper Faktor", nach *Ferner*).

Wir haben dieses interessante Problem vom morphologischen Standpunkt in zwei Versuchsreihen studiert. In der ersten untersuchten wir die komparative Wirkung der hypophysären corticotropen und somatotropen Hormone auf die Mitosezahl der Inseln. Ratten, denen man eines der beiden Hormone verabreicht hatte, wurden 9 Stunden nach einer Colchizininjektion getötet und die Mitosen der A- und B-Zellen wurden gezählt; man konnte beweisen, daß das Wachstumshormon aktiver als das Corticotropin in der Aktivierung der Mitosen der Inselzellen ist und daß außerdem die Wachstumshormonstimulation vorwiegend, aber nicht ausschließlich, die A-Zellen interessiert (*Cavallero* und *Mosca*, 1953).

In der zweiten Versuchsreihe wurde die normale Inselmorphologie studiert und ihre Veränderungen nach Wachstumshormonverabreichung bei einer Tierart, die eine isolierte Insuffizienz an Wachstumshormon aufweist anstatt hypophysektomierte Tiere zu gebrauchen, bei denen alle trophischen Funktionen fehlen, verwendeten wir *Snells* hypophysäre Zwergmäuse (B-Stamm des Instituts für menschliche Genetik der Universität Kopenhagen), bei denen der Hauptgrund des Aufhaltes vom Körperwachstum dem Wachstumshormondefekt zugeschrieben werden kann. Die komparative morphologische Untersuchung der Inseln der Zwerge und der normalen Tiere hat festgestellt, daß in den ersten eine deutliche Hypotrophie aller Inselbestandteile und eine A/B-Zellenrelation, die derjenigen der infantilen Tiere gleicht, existiert: die Behandlung mit Wachstumshormon hat ein schnelles Wachstum des Körpergewichtes zur Folge und gleichzeitig eine diametrische und volumetrische Vergrößerung der Inseln, die über die normalen Werte hinausgeht, weiterhin eine Hypertrophie der A- und B-Zellen (*Cavallero* und *Dova*, 1954) (Abb. 5).

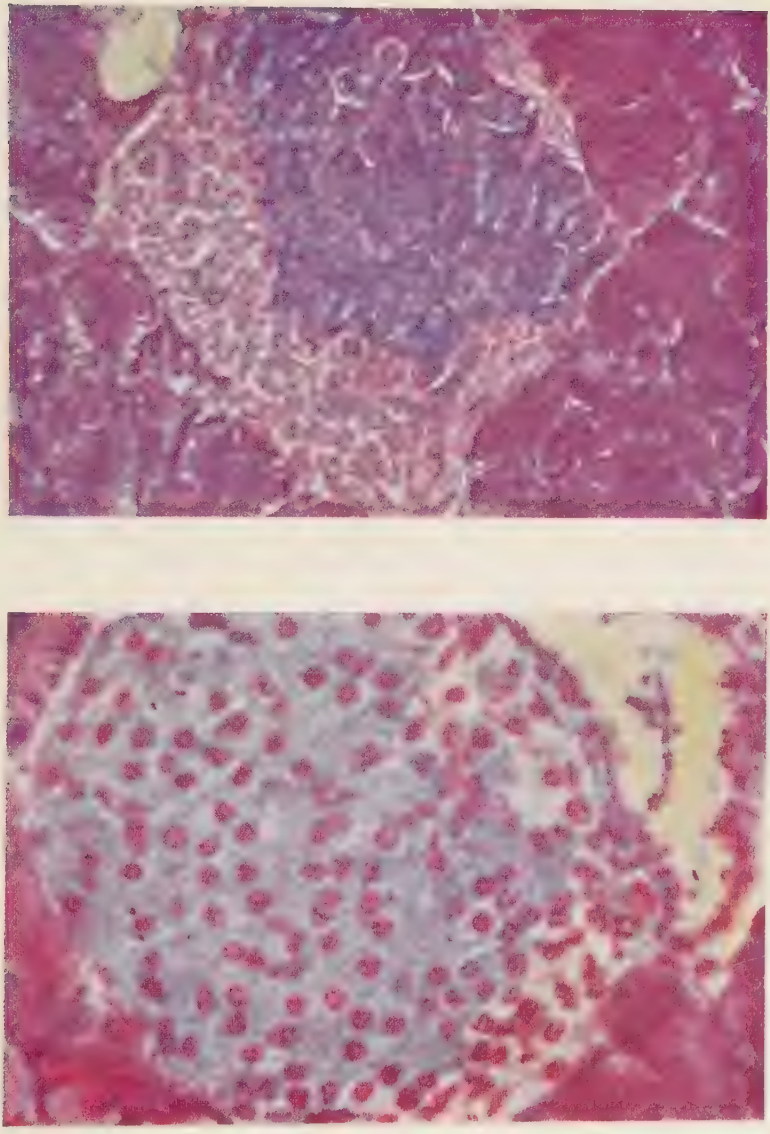


Abb. 5. Pankreatische Insel einer normalen Zwergmaus (oben) und Insel einer Zwergmaus, die mit Wachstumshormon behandelt wurde (unten): Hypertrophie der A- und B-Zellen. Chromhämatoxylinfärbung nach Gomori.

Bedeutung des Glukagons in der Pathologie

An Hand der Resultate dieser beiden Versuchsreihen haben wir angenommen, daß das hypophysäre Wachstumshormon eine direkte oder indirekte stimulierende Wirkung auf die Inseln ausübt, und zwar höchstwahrscheinlich nicht nur auf einen einzelnen Zelltyp, sondern gleichzeitig auf die A- und B-Zellen; anderseits deuten die morphologischen Befunde bei den Zwergmäusen auf eine direkte Anteilnahme der Pankreassekretion an den normalen Wachstumserscheinungen.

Bezüglich der Beziehungen zwischen Wachstumshormon und Glukagon sei außerdem bemerkt, daß die Injektion unreiner Glukagonpräparate bei der Ratte Veränderungen hervorruft, die denjenigen, die sich nach Wachstumshormonverabreichung einstellen, ähnlich sind (Vergrößerung der Leber, Nieren und Milz, Leberverfettung, retikuloendotheliale Aktivierung und Anhäufung P.-A.-S.-positiven Materials in den lymphatischen Organen; *Cavallero* und Mitarbeiter, 1953) und daß ein Präparat von „amorphous Glucagon" eine Stimulation auf das Wachstum des Hühnerembryos ausgeübt hat *(Cavallero,* 1954) (Abb. 6).

Abb. 6. Wirkung verschiedener Glukagondosen auf die Entwicklung des Hühnerembryos. Die Injektion des Hormons erfolgte am neunten Entwicklungstag. In der Insulingruppe entspricht das injizierte Quantum der Kontamination von 25 Gamma Glukagon. Für jede Altersgruppe wurden 10 Tiere verwendet.

Die Frage ist natürlich noch nicht definitiv geklärt; *Best* (1952) behauptet, daß die Inseln an den Wachstumserscheinungen durch das Insulin teilnehmen, *Young* (1953) denkt, daß sowohl das Insulin als auch Glukagon eine wichtige Rolle spielen dürften. Bei der hypophysektomierten Ratte soll Insulin das Körperwachstum stimulieren (*Salter* und *Best*, 1953); den gleichen Effekt soll auch die Kombination Insulin plus Glukagon ausüben (*Smith*, 1953); nach *Elrick* (1953) soll bei hypophysektomierten Ratten Glukagon das enchondrale Knötchenwachstum fördern, während *Geschwind* und *Staub* (1953) behaupten, daß in diesem Bezug weder Insulin noch Glukagon aktiv seien.

An Hand der klinischen Befunde hat man eine pathogenetische Wirkung des Glukagons in den Glykogenanhäufungskrankheiten (*Pincus*, 1952) sowie in einigen Formen familiärer Hypoglykämie und Hyperinsulinismus (*McQuarrie* und Mitarbeiter, 1950; *Froelich* und Mitarbeiter, 1951) und in dem *Kimmelstiel-Wilson*-Syndrom (*Dana* und Mitarbeiter, 1952) angenommen. Weiterhin denkt man an Beziehungen zwischen Glukagon und Karzinoiden (*Weisberg* und *Schaefer*, 1952; *Hamperl*, 1952) und es wurde eine

hyperglykämisierende Substanz, möglicherweise Glukagon, im Harn der Schizophreniker gefunden (*Morgan* und *Pilgrim*, 1952). Dieses neue Hormon wurde als klinischer Test für die Leberfunktion vorgeschlagen (*Kibler* und *Myers*, 1952).

Pincus (1950) und *Kirtley* und Mitarbeiter (1953 a, b) beobachteten, daß beim Diabetiker die hypoglykämische Wirkung je nach der Art der Krankheit verschieden ist: bei Subjekten mit etablierter Zuckerkrankheit hat man, im Gegensatz zu denen mit labilem Diabetes, eine sehr markante und andauernde hyperglykämische Reaktion nebst Abfall des anorganischen Phosphors im Blutserum bemerkt. *Klotzbücher* (1953) hat nach Bluttransfusionen aus Diabetikern in normale Subjekte in 32% der Fälle eine glukagonbedingte Hyperglykämie und in 29% der Fälle eine insulinbedingte Hypoglykämie beobachtet. Dieser Verfasser unterscheidet daher die Diabetiker in zwei Gruppen, je nachdem sie eine Glukagonhyperglykämie oder eine alterierte Insulinverwertung aufweisen. Schließlich haben verschiedene Untersucher die Insulinresistenz, die man in einigen Fällen von Diabetes mellitus beobachtet, der übermäßigen Sekretion von Glukagon im Bereiche der Inseln zugeschrieben.

Viele Verfasser haben die Möglichkeit einer diabetogenen Wirkung des Glukagons studiert. In Anbetracht der hyperglykämisierenden und glykogenolytischen Eigenschaften dieser Substanz hat man an die Möglichkeit ihrer Einwirkung auf die Pathogenese des Diabetes mellitus gedacht. Morphologische Untersuchungen *Ferners* (1942) haben im Pankreas der Diabetiker eine Veränderung des Zahlenverhältnisses der A- und B-Zellen mit Zunahme des A-Typs festgestellt; ähnliche Befunde wurde von *Hess* (1946), *Terbrüggen* (1948), *Hultquist* und Mitarbeitern (1948) und *Chiari* (1950) mitgeteilt. An Hand dieser Beobachtungen hat *Ferner* (1951) eine neue pathogenetische Theorie des Diabetes vorgeschlagen, in dem Sinne, daß es sich hier um eine übermäßige Sekretion von Glukagon durch die A-Zellen allein oder verbunden mit einer verminderten Insulinproduktion durch die B-Zellen handle. Die Folgerungen *Ferners* beruhen hauptsächlich auf morphologischen Befunden und setzen voraus, daß sich nur die A-Zellen versilbern lassen. Die Spezifität der Methode von *Gros-Schultze*, die bei diesen Versuchen angewendet wurde, ist von *Burkl* (1951) und *Creutzfeldt* (1953) stark angezweifelt worden und Kontrollversuche mit dieser und anderen Methoden haben bewiesen, daß die Steigerung des Prozentsatzes der A-Zellen nicht bei allen Diabetikern gefunden werden kann und daß man sie in vielen krankhaften Zuständen, die pathogenetisch weder unter sich noch mit der Zuckerkrankheit verbunden sind, feststellen kann (*Seifert*, 1954). *Ferner* (1954) hat jedoch kürzlich dieses Problem wieder aufgenommen und die Gültigkeit der obgenannten Methode bekräftigt.

Das Problem der Beziehungen zwischen Glukagon und Diabetes mellitus wurde von uns experimentell mit Verwendung unreiner Glukagonpräparate untersucht. Trotz langandauernder Verabreichung des pankreatischen Wirkstoffes an normale und sensibilisierte Ratten (die an partieller Pankreas-

resektion operiert wurden) konnten wir nie bedeutsame Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels bemerken, solange als die Tiere eine Diät „ad libitum" zugestellt bekamen. Dagegen haben wir eine deutliche Blutzuckererhöhung und Glykosurie bei Ratten festgestellt, die eine kohlenhydratreiche Diät zwangsweise durch eine Magensonde bekamen; diese Erscheinungen verschwanden jedoch nach Aufhebung der Behandlung. Ähnlicherweise konnten wir an Ratten mit Zwangsdiät beweisen, daß das Glukagon die diabetogene Wirkung des hypophysären Wachstums- und corticotropen Hormons steigert und daß es die diabetische Symptomatologie, die durch Cortisonverabreichung hervorgebracht wird, verstärkt (*Cavallero* und *Malandra*, 1953). Auch bei normal ernährten Ratten, bei denen die vereinzelte Verabreichung von Glukagon oder Cortison keine Veränderung des Zuckerumsatzes verursacht hatte, brachte die gleichzeitige Verabreichung dieser Hormone einen diabetischen Zustand hervor, der sich aber immer nur als vorübergehend erwiesen hat (*Cavallero* und Mitarbeiter, 1954). Diese Beobachtungen wurden zum Teil durch *Helmer* und *Root* bestätigt (1954), die beim Kaninchen beobachtet haben, daß das corticotrope Hormon die hyperglykämische Reaktion auf die intravenöse Injektion von Glukagon steigert; diese Erscheinung konnte mit Cortison nicht festgestellt werden, vielleicht auch aus dem Grund, daß dieses Hormon beim Kaninchen schon von selbst eine zu starke hyperglykämische Wirkung ausübt.

Aus diesen Gründen ist es unsere Überzeugung, daß man momentan noch nicht genügend experimentelle Ergebnisse besitzt, um die Existenz einer diabetogenen Wirkung des Glukagons anzunehmen; man kann höchstens behaupten, daß das Glukagon einen fördernden Faktor in den Veränderungen des Zuckerumsatzes beim Diabetiker darstelle. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die glukagonbedingte Hyperglykämie unter normalen Verhältnissen unter der Kontrolle einer Extrasekretion an Insulin stehe; nur in besonderen Fällen, z. B. wenn die Glykogenreserve der Leber sehr hoch ist, wäre das Glukagon imstande, ein bedeutendes Zuckerquantum in den Kreislauf zu bringen und so eine relative Insulininsuffizienz zu bedingen.

Ein hochinteressantes weiteres Problem wäre dasjenige der neurovegetativen Kontrolle der Inseln. Die reiche vegetative Innervation der Inseln sowie die engen Beziehungen der Nervenfasern mit den peripherischen Inselpartien, die eine große Anzahl an A-Zellen ausweisen, sind schon bekannt. *Sergeyeva* (1942) konnte experimentell beweisen, daß die A-Zellen der Kontrolle des sympathischen und die B-Zellen der des parasympathischen Nervensystems unterliegen. *Sturm* und Mitarbeiter (1953) haben die anfängliche Insulinhyperglykämie nach intravenöser Verabreichung dieses Hormons damit erklärt, daß das Insulin anscheinend das vegetative nervöse Zentralorgan anreizt, das dann eine plötzliche Glukagonausschüttung in den Kreislauf durch seine Wirkung auf die A-Zellen der Inseln hervorbringt. Es sei diesbezüglich daran erinnert, daß die bei Insulinbelastungen erscheinenden primären Blutzuckersteigerungen auch mit glukagonfreiem Insulin zu erzeugen sind (*Mohnike*, 1951; *Kezdi* und *Steigerwald*, 1952); man kann daher eine noch nicht vollkommen geklärte nervöse Regulation annehmen.

Allgemeine Betrachtungen

Zusammenfassend läßt sich behaupten, daß im Pankreas, nebst dem Insulin, auch ein zweiter Wirkstoff sezerniert und in den Kreislauf ausgeschüttet wird. Dieses Prinzip, daß wahrscheinlich hormonaler Natur ist, kann aus verschiedenen morphologischen und physiologischen Gründen als ein Produkt der A-Zellen der Inseln aufgefaßt werden. Die bestbekannten Eigenschaften dieses neuen Prinzips, das Glukagon genannt wurde, sind die der Hyperglykämie und der Glykogenolyse; sie erlauben dem Glukagon als ein energischer Gegenspieler des Insulins zu wirken. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese Substanz am normalen homöostatischen Gleichgewicht des Zuckerumsatzes teilnimmt und daß es auch auf den Umsatz der Lipiden, der Protiden und der Ketonkörper einwirkt. Da es jetzt, dank der Forschungen der Biochemiker, gelungen ist, das Glukagon in fast reiner und kristallisierter Form herzustellen (*Staub* und Mitarbeiter, 1953), werden viele der noch ungelösten Fragen ihre endgültige Beantwortung finden.

Die Sekretion der A-Zellen, die als Ausarbeitungsstätte des Glukagons gelten, steht wahrscheinlich unter humoraler, innersekretorischer und neurovegetativer Kontrolle. Die Hypoglykämie könnte der physiologische Reiz für eine Glukagonsekretion sein. Wahrscheinlich besitzt auch das hypophysäre Wachstumshormon eine stimulierende Wirkung; an Hand der Ergebnisse unserer Versuche scheinen einige seiner Aktivitäten, hauptsächlich die auf das Körperwachstum, durch die pankreatischen Inseln vermittelt zu sein. Weitere Versuche werden die Rolle der neurovegetativen Kontrolle klären.

Nach unserer Meinung sind die Beweise einer Einwirkung des Glukagons in den Entstehungsvorgang des Diabetes mellitus nicht überzeugend; die experimentellen Ergebnisse stehen höchstens für eine steigernde Wirkung des Glukagons auf die Wirksamkeit anderer diabetogener Hormone. Klinisch könnte das Glukagon einige Fälle von Insulinresistenz erklären.

Die Ansicht einer direkten Anteilnahme des Glukagons an dem physiologischen Wachstumsprozeß scheint uns begründet: der allmähliche Abstieg der A-Zellenanzahl in den Inseln mit dem Zunehmen des Körperwachstums, die sowohl bei den Tieren als auch beim Menschen festgestellt wurden (*Ferner*, 1942, 1951; *Schultze-Jena*, 1953), stehen für diese Annahme.

Wir denken daher, daß eine klinische Bewertung des Glukagons noch frühzeitig sei, da unsere Kenntnisse über die physiologische Tätigkeit dieses Hormons noch unzureichend sind. Die Arbeit, die gegenwärtig unter Anwendung reiner Präparate in verschiedenen Laboratorien stattfindet, wird es bald ermöglichen, die physiologische Rolle dieser Substanz zu klären und wird uns dann erlauben, ihre eventuelle pathologische Bedeutung zu deuten.

Zusammenfassung

1. Das Glukagon stellt höchstwahrscheinlich eine zweite innere Sekretion des Pankreas dar. Unsere Beobachtungen weisen auf eine Ausarbeitung dieser Substanz in den A-Zellen der Pankreasinseln hin, da aber die letzteren Ergebnisse

der Literatur diesen hochwichtigen Punkt bezweifeln, wird neue experimentelle Arbeit notwendig sein, um festzustellen, ob es sich wirklich um ein insuläres Hormon handelt.

2. Die bestbekannten Eigenschaften des Glukagons sind diejenigen der Hyperglykämie, Leberglykogenolyse und sein Insulinantagonismus. Neuere Ergebnisse haben auch die Möglichkeit einer Interferenz in den Fett- und Proteinumsatz aufgebracht.

3. Unsere experimentellen Versuche haben eine wirkliche diabetogene Wirkung des Glukagons nicht bewiesen; es kann höchstens ein Zusammenspiel mit den anderen diabetogenen Faktoren angenommen werden.

4. Höchstwahrscheinlich gibt es eine Kontrolle der Glukagonsekretion, die durch das hypophysäre Wachstumshormon bedingt wird. Unsere morphologischen Untersuchungen bekräftigen diese Behauptung. Weiterhin kann man eine direkte Wirkung des Glukagons, allein oder zusammen mit dem Insulin, auf die Körperwachstumserscheinungen annehmen.

Summary

1. Glucagon is most probably a second product of pancreas' internal secretion. Our observations suggest that its site of production are the A-cells of the pancreatic islets, but, as in the recent literature this point of fundamental importance has been doubted of, further experimental work shall be needed in order to establish if this substance is a true hormone for insular origin.

2. The best known properties of glucagon are the hyperglycemic and glycogenolytic ones and its antagonismus to insulin; further researches have shown the possibility of its interference on the fat and protein metabolism.

3. Our experimental researches have not proved any actual diabetogenic action of glucagon. Only a synergic action with other diabetogenic factors may be assumed.

4. It is most probable that the secretion of glucagon is controled by the hypophysial growth-hormone. There are further data on a direct action of glucagon by itself as well as associated to insulin, on the processes of growth.

Résumé

1. Le glucagon est très vraisemblablement une deuxième sécretion interne du pancréas. Nos observations plaident en faveur d'une production de cette substance au niveau des cellules A des îlots pancréatiques, mais étant donné que récemment on a mis en doute ce point d'importance fondamentale, il va être nécessaire de poursuivre des nouvelles recherches qui éclaircissent définitivement s'il s'âgit d'une véritable hormone d'origine insulaire.

2. Les actions hyperglycémiantes, glycogénolytiques et anti-insulines du glucagon sont bien connues; les données plus récentes sont aussi en faveur d'une interférence de cette hormone dans le métabolisme des lipides et des protides.

3. Nos recherches expérimentelles ne sont pas en appui à l'hypothèse d'une action diabetogène du glucagon; cependant il semble capable d'augmenter les effets d'autres facteurs diabetogènes.

4. Il est fort probable que la sécretion du glucagon soit réglée par l'hormone hypophysaire de croissance, ce qui est confirmé par nos recherches morphologiques. En outre il y a des données expérimentelles en faveur d'une action directe du glucagon, soit seule soit associée à l'insuline, sur les phénomènes de croissance.

Literatur

Avezzù, G., Arch. Maragliano Pat. Clin. *7* (1952), 837. — *Bensley, S. H.,* and *C. A. Woerner,* Anat. Rec. (Am.) *72* (1938), 413. — *Best, C. H.,* Diabetes *1* (1952), 257. — *Bornstein, G., E. Reid* and *F. G. Young,* Nature *168* (1951), 903. — *Bürger, M.,* Fschr. Diagn. Ther. *1* (1950). — *Bürger, M.,* und *W. Brandt,* Z. exper. Med. *96* (1935), 375. — *Bürger, M.,* und *H. Kramer,* Z. exper. Med. *65* (1929), 487. — *Burkl, W.,* Acta anat. *12* (1951), 358. — *Cavallero, C.,* Medicina (Parma) *2* (1953 a), 223. — *Cavallero, C.,* Rev. Canad. Biol. *12* (1953 b), 509. — *Cavallero, C.,* II. Symposion, Dtsch. Gesellsch. Endokrinol., Goslar (1954). — *Cavallero, C.,* and *E. Dova,* Acta path. et microbiol. scand. (Dän.) *34* (1954), 201. — *Cavallero, C.,* e *B. Malandra,* Boll. Soc. ital. Biol. sper. *25* (1949), 87; *27* (1951), 1221. — *Cavallero, C.,* and *B. Malandra,* Acta endocrinol. *13* (1953), 79. — *Cavallero, C., B. Malandra* and *G. Galansino,* Nature *173* (1954), 585. — *Cavallero, C., B. Malandra, G. Galansino* e *R. Fior,* Boll. Soc. ital. Pat. *3* (1953). — *Cavallero, C.,* and *L. Mosca,* J. Path. a. Bacter. *66* (1953), 147. — *Chiari, H.,* und *R. Boller,* Diabetes Mellitus, Wien, 1950. — *Colizzi, G.,* e *G. Tusini,* Atti Soc. lomb. Sci. med. e biol. *8* (1953). — *Creutzfeldt, W.,* Beitr. path. Anat. *113* (1953), 133. — *Creutzfeldt, W.,* Klin. Wschr. *32* (1954), 819. — *Creutzfeldt, W.,* und *W. Schmidt,* Arch. exper. Path. (D.) *222* (1954), 487. — *Dana, G. W., S. D. Eversole* and *O. G. Zubrod,* Bull. Hopkins Hosp., Baltim. *90* (1952), 98. — *Davis, J. C.,* J. Path. a. Bacter. *64* (1952), 575; *67* (1954), 237. — *De Duve, C.,* Lancet *99* (1953). — *Diamare, W.,* Monat. Anat. Physiol. *16* (1899), 155. — *Elrick, H.,* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) *82* (1953), 76. — *Eser, S.,* Bull. Fac. Med., Istanbul *14* (1951), 242. — *Eser, S.,* and *P. Tüzünkam,* Istanbul Contrib. Clin. Sci. *2* (1952), 56. — *Ferner, H.,* Virchows Arch. *309* (1942), 87; *326* (1954), 22. — *Ferner, H.,* und *E. Tonutti,* Z. Zellforsch. usw. *38* (1953), 267. — *Foá, P. P., L. Santamaria, S. Berger, J. A. Smith* and *H. R. Weinstein,* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) *80* (1952 a), 635. — *Foá, P. P., L. Santamaria, H. R. Weinstein, S. H. Berger* and *J. A. Smith,* Amer. J. Physiol. *32* (1952 b), 171. — *Foá, P. P.,* and *H. R. Weinstein,* Amer. J. Physiol. *163* (1950), 711. — *Foá, P. P., H. R. Weinstein* and *J. A. Smith,* Amer. J. Physiol. *157* (1949), 197. — *Fodden, J. H.,* Amer. J. clin. Path. *23* (1953 a), 994; *23* (1953 b), 1002. — *Fodden, G. H.,* and *W. O. Read,* Endocrinology (Am.) *54* (1954), 303. — *Froelich, A. L., G. Tverdy* et *G. Vandenberghe,* Acta gastroenter. belg. *14* (1951), 179. — *Gaede, K.,* und *H. Ferner,* Klin. Wschr. *28* (1950), 621. — *Gaede, K., H. Ferner* und *H. Kastrup,* Klin. Wsch. *28* (1950), 388. — *Geschwind, I. I.,* and *A. Staub,* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) *84* (1953), 244. — *Hamperl, R.,* Virchows Arch. *321* (1952), 482. — *Haugaard, E. S.,* and *N. Haugaard,* J. biol. Chem. (Am.) *200* (1953), 753; *206* (1954), 641. — *Heard, R. D. H., E. Lozinski, L. Stewart* and *R. D. Stewart,* J. biol. Chem. (Am.) *172* (1948), 857. — *Helmer, O. M.,* and *M. Root,* Endocrinology (Am.) *54* (1954), 338. — *Hess, W.,* Schweiz. Z. Path. *9* (1946), 46. — *Holt, G. V.,* I. Internat. Neuroveget. Symposium, Florenz, 1953. — *Holt, C. V., L. V. Holt, B. Kröner* und *J. Kühnan,* Naturw. *41* (1954), 166. — *Hultquist, G. T., M. Dahlén* und *C. G. Helander,* Schweiz. Z. Path. *11* (1948), 570. — *Kalant, N.,* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) *86* (1954), 617. — *Kezdi, A.,* und *H. Steigerwald,* Ärztl. Forsch. *6* (1952), 313. — *Kibler, R. G.,* and *J. D. Myers,* Clin. Res. Proc. *1* (1953), 109. — *Kimball, C. P.,* and *J. R. Murlin,* J. biol. Chem. (Am.) *58* (1923), 337. — *Kirtley, W. R., S. O. Wife, O. M. Helmer* and *F. B. Peck,* Diabetes *2* (1953 b), 345. — *Klotzbücher, E.,* Z. inn. Med. *8* (1953), 126. — *Konig, W.,* Arch. Med. Exper. *14* (1951), 11. — *Kracht, J.,* Naturw. *40* (1953), 607; *41* (1954), 336. — *Lane, M. A.,* Amer. J. Anat. *7* (1908), 409. — *Lesca, S.,* e *B. Malandra,* Biol. latina *7* (1954), 781. — *Malandra, B.,* e *C. Cavallero,* Rass. fisiopat. Clin. Ter. *22* (1950), 250. — *Malandra, B.,* e *L. Mosca,* Rass. fisio-

pat. Clin. Ter. *24* (1952), 43. — *Massari, G.,* Atti Accad. Naz. Lincei *7* (1898), 134. — *Mayer, G. U.,* and *D. N. Silides,* Endocrinology (Am.) *52* (1953), 54. — *McQuarrie, J., B. Zimmermann* and *W. S. Wright,* Feder. Proc. *9* (1950), 337. — *Milman, A. E., A. M. Treacy* and *A. T. Milhorat,* Feder. Proc. *13* (1954), 100. — *Mohnicke, G.,* Klin. Wschr. *29* (1951), 647. — *Mohnicke, G.,* Z. exper. Med. *120* (1952), 23. — *Morgan, M. S.,* and *F. J. Pilgrim,* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) *79* (1952), 106. — *Mosca, L.,* Folia endocrin. *4* (1951), 335. — *Payne, R. W.,* Feder. Proc. *13* (1954). — *Pincus, I. J.,* J. clin. Endocrinol. *10* (1950), 556. — *Pincus, J. J.,* Trans. N. Y. Acad. Sci. *14* (1952), 319. — *Pincus, J. J.,* and *J. L. Rutman,* Arch. int. Med. (Am.) *92* (1953), 666. — *Rodriguez-Candela, J. L., J. Tamarit, J. Rodriguez-Candela* y *W. Christensen-König,* Arch. Med. Expér. *14* (1951), 11. — *Rutman, J., J. J. Pincus, L. Brown* and *M. Scott,* Feder. Proc. *12* (1953), 121. — *Salter, J.,* and *C. H. Best,* Feder. Proc. *12* (1953), 122. — *Schulze, W.,* Arch. mikrosk. Anat. *56* (1900), 491. — *Schultze-Jena, B. S.,* Virchows Arch. *323* (1953), 653. — *Seifert, G.,* Virchows Arch. *325* (1954), 379. — *Sergeyeva, M. A.,* Rev. Canad. Biol. *2* (1943), 56. — *Smith, R. H.,* and *F. G. Young,* Abstr. XIX. Intern. Phys. Congress, Montreal, (1953), 18. — *Sonenberg, M.,* Ciba Found. Colloquia Endocrinol. *4* (1952), 229. — *Ssobolew, L. W.,* Virchows Arch. *168* (1902), 91. — *Stahl, J.,* and *M. Dormer,* C. r. Soc. Biol. *146* (1952), 1782. — *Staub, A., J. Linn* and *O. K. Behrens,* Science *117* (1953), 628. — *Steigerwald, H.,* und *E. Schütte,* Klin. Wschr. *31* (1953), 385. — *Sturm, A., H. Rohkrämer* und *H. Kaumanns,* Acta neuroveget. *6* (1953), 127. — *Sutherland, E. W.,* Recent Progr. Horm. Res. *5* (1950), 441. — *Sutherland, E. W., C. F. Cori, R. Hayner* and *N. S. Olsen,* J. biol. Chem. (Am.) *180* (1949), 825. — *Sutherland, E. W.,* and *C. de Duve,* J. biol. Chem. (Am.) *175* (1948), 663. — *Terbrüggen, A.,* Virchows Arch. *315* (1948), 407. — *Thiemer, K.,* Endokrinologie (D.) *30* (1953), 176. — *Tyberghein, J.,* Arch. internat. Physiol. *60* (1952), 105. — *Van Campenhout, E.,* et *C. Cornelis,* Bull. Acad. Méd. Belg., Brux. *16* (1951), 382. — *Van Itallie, T. B., McMorgan* and *L. B. Dotti,* Clin. Res. Proc. *2* (1954), 78. — *Volk, B. W., M. G. Goldner* and *S. S. Lazarus,* Amer. J. Path. *29* (1953 a), 580. — *Volk, B. W., S. S. Lazarus* and *M. G. Goldner,* Arch. int. Med. (Am.) *93* (1954 a), 87. — *Volk, B. W., S. S. Lazarus* and *M. G. Goldner,* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) *82* (1953 b), 406. — *Vuylsteke, C. A., C. Cornelis* et *C. de Duve,* Arch. internat. Physiol. *60* (1952), 105. — *Vuylsteke, C. A.,* et *C. de Duve,* Arch. internat. Physiol. *61* (1953), 273. — *Vuylsteke, C. A., C. de Duve* et *A. Nys,* Arch. internat. Physiol. *57* (1950), 445. — *Waters, E. T.,* Bull. N. Y. Acad. Med. *25* (1949), 32. — *Weisberg, H. F.,* and *G. L. Schaefer,* Amer. J. clin. Path. *22* (1952), 1169. — *Weitzel, G., F. J. Strecker, A. M. Fretzendorff* und *E. Buddecke,* Hoppe-Seylers Z. *295* (1953), 83. — *Young, F. G.,* Abstr. XIX. Intern. Phys. Congress, Montreal (1953), 18. — *Zimmermann, B.,* and *T. J. Donovan,* Amer. J. Physiol. *153* (1948), 197.

Anschrift der Verfasser: Istituto di Anatomia patologica della Università, Milano, Via F. Sforza 38.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät in Sarajevo

Straubs Theorie im Lichte der heutigen Auffassung der neuromuskulären Transmission*

Von

P. Stern

Mit 1 Textabbildung

Vor fast 50 Jahren, die Wirkung von Muscarin am Froschherz untersuchend, kam *Straub* [1] zu der Feststellung, daß Muscarin seine maximale Wirkung bei minimaler Anwesenheit des Giftes im Erfolgsorgan ausübt. Die Muscarinvergiftung erreicht ihren Höhepunkt zu Beginn der Wirkung und vermindert sich gleichzeitig mit der Sättigung des Erfolgsorgans mit dem Gifte. Daraus hat *Straub* geschlossen, daß Muscarin im Augenblick des Eindringens in die Zelle wirksam ist. Er bezog die Auffassung dieses Wirkungsmechanismus auch auf andere biogene Substanzen. *Gaddum* hat das gleiche auch bei Tryptamin beschrieben. Für uns ist es von besonderer Bedeutung, daß Acetylcholin (ACh) das Prototyp dieses Wirkungsmechanismus darstellt. Da ACh sehr bald zerstört wird, ist seine Eigenschaft eines Potentialgiftes noch mehr als beim Muscarin ausgeprägt. Diese Theorie wird gewöhnlich „Theorie vom potentialen Wirkungsmechanismus des ACh" genannt, und wurde von *Straubs* Schüler *Gremels* [3] besonders ausführlich bearbeitet. Doch die Gegner dieser Theorie blieben auch nicht aus (*Lendle* [4], *Jung* [5], *Heubner* [6]). Für uns ist sie bedeutungsvoll, weil sie zwei Voraussetzungen rechtfertigt, die wir [7] schon seit langem vertreten, die Richtigkeit der *Straub*schen Theorie bestätigend. Erstens setzten wir voraus, daß ohne Cholinesterase (Che) es keine Wirkung für das ACh gibt und zweitens, daß ACh erst im Augenblick seiner Zerstörung wirkt. Folglich bilden ACh und Che eine funktionelle Einheit. *Straubs* Theorie kann heute nicht mehr in der Weise interpretiert werden, wie dies vor 50 Jahren durch ihren Darsteller geschah, doch unserer Meinung nach steht die Grundauffassung fest, daß ACh erst im Augenblick seiner Zerstörung wirkt, denn die ständige Zerstörung ermöglicht einen Potentialunterschied des ACh in- und außerhalb der Zelle. Nur so kann man es verstehen, warum die Sättigung des Organs die Wirkung des ACh vermindert.

Wir haben schon seit langem getrachtet, mit eigenen Versuchen den Wert der *Straub*schen Theorie zu bestätigen, indem wir uns besonders mit der Rolle der Membran in der Funktion des ACh befaßten. Den gleichen Standpunkt wie *Zupancic* [8] vertretend, daß Che der Rezeptor für ACh ist,

* Frau Professor *C. Coronini* zum 70. Geburtstag gewidmet.

was zum erstenmal von *Roepke* [9] hervorgehoben wurde, akzeptierten wir alle Argumente von *Zupancic* in diesem Sinne. Doch wird die Wirkung des ACh im Hinblick auf die Potentialtheorie ausdrücklich von *Zupancic* bestritten. Wir jedoch behaupten, daß es keine ACh-Wirkung ohne Hydrolyse gibt. Um die Notwendigkeit der ACh-Hydrolyse im Augenblick seiner Wirkung besser erklären und verstehen zu können, wollen wir zuerst die Bedeutung der Zellmembran vom Standpunkt der Che-Kinetik hervorheben.

Bekanntlich wird die echte Che von größeren Dosen ACh blockiert [10]. Wenn es also keine Barriere zwischen ACh und seinem Rezeptor gäbe, würde die Che sehr bald gesättigt bzw. blockiert werden. ACh und Che müssen trotz ihrer Nähe räumlich getrennt sein, wenn Che der Rezeptor für ACh ist. Bei allzu starker Permeabilität der Zellmembran im Erfolgsorgan wird auch der Zutritt des ACh zur Che zu reichlich und es erfolgt die Blockade der Che-Tätigkeit. Bei zu stark verminderter Permeabilität kann ACh überhaupt nicht zu seinem Rezeptor gelangen, folglich fällt seine Wirkung dann aus. Dies ist anscheinend der Fall bei Atropin, das den Zutritt des ACh zur Che verhindert.

Ein Beispiel für die Membranfunktion in diesem Sinne gaben wir in unserer Deutung der Pathophysiologie der Myasthenia gravis [7]. Bekanntlich sind bei Myasthenia gravis die Mengen ACh [11] und die Tätigkeit der Che [12] normal erhalten. Nun stellt sich die Frage, warum Prostigmin eine günstige Wirkung bei dieser Krankheit ausübt. Wir konnten das schon 1948 durch die Voraussetzung erklären, indem das Prostigmin nur die Pseudo-Che bzw. die Che im Serum und im Interzellularraum inaktiviert, was später von anderen Verfassern [13], auch von *Zupancic*, bestätigt worden ist. Es gelang uns überdies zu zeigen, daß Prostigmin die Interzellular-Che hemmt und die Anreicherung des ACh in diesem Raum ermöglicht [14]. Heutzutage ist es überhaupt völlig klargestellt, daß die Zell-Che sich von der Che im Serum und im Interzellularraum unterscheidet und daß die Hemmung der echten Che das Ausbleiben der ACh-Tätigkeit bedeutet, wohingegen die Hemmung der Pseudo-Che eine gesteigerte ACh-Tätigkeit zur Folge hat [15]. Aus diesem Grunde setzten wir [7] bei Myasthenia gravis voraus, daß die Membran der Muskelzelle übermäßig durchlässig ist und sich daher das außerhalb der Zelle befindliche ACh nicht genügend anreichern kann, um die Zelle im Augenblick des Nervenimpulses zu reizen. Daß dies tatsächlich der Fall ist, konnten wir dadurch beweisen, indem wir [7] bei solchen Patienten die Durchlässigkeit mittels allergischer Reaktion oder Gallensäuren verminderten und damit einen vorzüglichen therapeutischen Effekt erzielten. Die Permeabilitätsverminderung der Muskelzellmembran als Folge der Bindung von Antigen und Antikörper konnten wir auch objektiv an der isolierten sensibilisierten Bauchmuskulatur des Meerschweinchens messen, was *Heim* in vivo an Katzen bewies [16]. Wir haben auf diese Weise das Substrat vom Ferment getrennt bzw. die Hemmung der Che durch ACh verhindert. Damit konnte auch die Beobachtung einiger Verfasser erklärt werden, daß bei Myasthenia gravis eine curareartige Substanz gebildet wird [17]. Wir glauben, daß diese Substanz das ACh selber sein könnte, welches in-

folge verstärkter Durchlässigkeit der Barriere bzw. der Zellmembran curareartig auf die Muskel-Che wirkt.

Unsere Versuche mit *Begovic* [18] sprechen überzeugend in diesem Sinne. Bekanntlich kommt es bei stark säugenden Kühen zu sogenannter Paralysis puerperalis [19]. Es zeigte sich, daß die Milch verhältnismäßig viel ACh enthält [20]. Wir haben darum diese Erkrankung der Kühe mit einer Anreicherung des ACh, als dessen Folge der Hemmung seines Rezeptors im Muskel und der Paralyse besonders der hinteren Extremitäten erklärt. Dies ist um so eher begreiflich, als das Rind keine Serum-Che besitzt [10]. Wenn wir die Kälber erst atropinisierten, um den Muscarineffekt zu verhindern und ihnen danach große Mengen ACh verabreichten, kam es zu einem völlig gleichen klinischen Bild. Diese Blockade konnte mit KCl durchbrochen werden, was gerade für den Curareeffekt des ACh auf die Che spricht. In gleicher Weise erklärten wir auch die Sensibilisierung des Blutegels gegen ACh mittels Physostigmin [7], da es auch eine Hemmung der Pseudo-Che darstellt, was auch von *Zupancic* bestätigt wird.

Einen ähnlichen Versuch führten wir auch an der Beriberitaube durch, die wegen Mangel der Essigsäurekomponente zu wenig ACh bildet [21]. Bekanntlich hilft diesen Tauben in erster Linie schon die Verabreichung von ACh. Wir gingen aber darauf aus, die Permeabilität der Zellmembran dieser Tauben zu vermindern, obwohl sie an sich normal geblieben ist. Die Permeabilität unter die Normale vermindernd, sollte dem ACh ermöglicht werden, sich in erhöhter Menge an der Zelloberfläche anzureichern und dadurch ein optimales Verhältnis des ACh und seines Rezeptors herzustellen. Darum haben wir an der Beriberitaube die allergische Reaktion hervorgerufen, worauf der Opisthotonus verschwand. Das gleiche erreichten wir auch mit Digitoxin, was uns nicht erstaunte, da bekanntlich die Sterine, ohne Rücksicht auf ihre Konstitution, die Permeabilität vermindern [22]. Diese mit Digitoxin erreichte Besserung an der Beriberitaube bemerkte schon *Mehes* [23], konnte sie aber nicht erklären.

Ein sehr schönes Beispiel für die Bedeutung der Membran in Bezug auf herzaktive Glykoside gaben *Konzett* und *Rothlin* [36]. Sie zeigten, daß herzaktive Glykoside die Wirkung des ACh, welches bei der Reizung des präganglionären Nervens ausgelöst wird, auf die Nickhaut der Katze verstärken, obwohl diese Glykoside weder ACh noch Che unmittelbar beeinflussen.

Bei der Myotonia congenita ist die ACh-Menge und die Che-Tätigkeit ebenfalls normal erhalten [25]. Wir setzten bei der Myotonia congenita eine verminderte Permeabilität der Muskel-Zellmembran voraus und als Folge davon eine gesteigerte Potentialdifferenz für das ACh, was mit anderen Worten ein günstiges Verhältnis zwischen Substrat und Ferment bedeutet. Es hat uns nicht gewundert, daß wir mit Curare einen günstigen klinischen Effekt erreichen konnten [26].

Demnach besteht die Funktion der Zellmembran in der Aufrechterhaltung des erforderlichen Verhältnisses zwischen Substrat und Ferment, welch letzteres in diesem Fall auch als Rezeptor für das Substrat auftritt.

Wie gesagt ist ein wesentlicher Bestandteil des potentialen Wirkungsmechanismus eines Giftes, wie ihn *Straub* darstellte, seine ständige Zerstörung im Augenblick des Eindringens in die Zelle des Erfolgsorgans bzw. im Augenblick der Funktion. Sonst wäre die Grundregel dieser Theorie nicht zu erklären, daß nämlich das Maximum der Wirkung beim Minimum der Substanz im Erfolgsorgan möglich ist. Vorzügliche Arbeiten in diesem Sinne gaben *Greig*, *Holland* und Mitarbeiter [27]. Sie konnten im Zuge der Prüfung der Erythrozytenpermeabilität zeigen, daß für die Erhaltung dieser Permeabilität die Anwesenheit von ACh und aktiver Che erforderlich ist. Bei Mangel an ACh verliert das rote Blutkörperchen Kalium und nimmt Natrium auf. Wird mit Physostigmin die Che des Erythrozyten inaktiviert, so wird K dennoch abgegeben und Na weiter aufgenommen, trotz des anwesenden ACh. Demnach sind beide, Substrat wie Rezeptor, erforderlich, um die normale Permeabilität des Erythrozyten aufrecht zu erhalten. Sie zeigten aber, daß gerade die Hydrolyse wesentlich ist, weil jene Cholinester, die von der Erythrozyten-Che schwächer hydrolysiert werden, wie z. B. Acetyl-β-methylcholin, das rote Blutkörperchen weniger vom Elektrolytenaustausch schützt. Das von der Erythrozyten-Che überhaupt nicht hydrolysierte Benzoilcholin vermag, wenn es an Stelle des ACh tritt, die Permeabilität für die Elektrolyte überhaupt nicht zu erhalten. Wesentlich ist also gerade die ACh-Hydrolyse. Dies bestätigt auch die Tatsache, daß die Verabreichung der Abbauprodukte des ACh, also der Essigsäure und des Cholins, die Permeabilität der Erythrozyten nicht zu erhalten vermag. Die Verfasser erhielten auch die grundsätzlich gleichen Resultate am isolierten Vorhof des Kaninchens, nur daß hier unter dem Einfluß des aktiven ACh-Che-Mechanismus Kalium in stärkerem Maße die Zelle verläßt und mehr Natrium in die Zelle eindringt. Im gleichen Sinne, jedoch wieder umgekehrt wie beim Erythrozyten, wirken hier auch Acetyl-β-methylcholin und Benzoilcholin. Dieser Unterschied gegenüber den Erythrozyten ist nicht erstaunlich, denn das rote Blutkörperchen ist nach *Wilbrandts* Worten „Spezialist“ [28]. Am Muskel muß unter dem Einfluß des ACh bzw. des Reizübermittelnden Faktors, das Austreten von K und das Eindringen von Na erwartet werden, da letzteres den Grundvorgang bei der Muskelkontraktion darstellt. Bei ermüdetem Muskel ist der Wirkungseffekt des Systems ACh-Che der gleiche wie am Erythrozyten. Hier kommt die trophische Wirkung des ACh deutlich zum Vorschein [29]. Dies stimmt auch vorzüglich mit der Aufgabe des cholinergischen Nervensystems im Schlaf [30] überein, welche ebenfalls trophischer Natur ist und K ebenfalls während des Schlafes in die Muskelzelle dringt. Zu den gleichen Resultaten kamen *Greig* und *Holland* sowie Mitarbeiter auch mit Lanatosid. Wie schon gesagt, vermindern die Sterine, von ihrer Funktion abgesehen, die Zellmembranpermeabilität [22] bzw. modifizieren sie in der Weise, daß die Funktion des Systems ACh-Che verstärkt wird. *Greig* und Mitarbeiter zeigten auch, daß dieser Wirkungsmechanismus von ACh-Che auch für andere Gewebe, wie z. B. für die hämocephalische Barriere und die Cornea ihre Gültigkeit behält. Sie kamen zu einer allgemeinbiologisch bedeutenden Feststellung, nämlich daß ACh-Che bzw. genauer gesagt die Hydrolyse des ACh die Permeabilität aller

Zellen aufrecht erhält, zumindest für den Austausch von K und Na. Wir teilen die Meinung vieler anderer Verfasser, daß viele Faktoren die Permeabilität regulieren. Die Hydrolyse des ACh ist demnach nicht der einzige, wenn auch für K- und Na-Austausch sicher gültige Mechanismus. Für den Harnstoff gilt z. B. das Gegenteil. Wir konnten zeigen, daß ein durch die allergische Reaktion [16] oder Prostigmin [31] gesteigerter cholinergischer Tonus bei Kaninchen zu verminderter Durchlässigkeit für den Harnstoff führt. *Nachmansohn* [32] meint ebenfalls, daß für die Tätigkeit des ACh die Che von wesentlicher Bedeutung ist und daß es ohne Che kein Leben gibt, doch glaubt er, daß zwischen ACh und Che ein für die ACh-Wirkung verantwortlicher Rezeptor eingeschaltet ist und die Che an sich kein Rezeptor ist. Als ernste Bemerkung zu den Auffassungen von *Greig* und *Holland* betont *Nachmansohn,* daß für die Richtigkeit ihrer Thesis die Anwesenheit der Che in allen Organen erforderlich wäre. Die Che kommt aber tatsächlich in allen Organen, besonders reichlich in Muskel und Drüsen vor [33]. Demnach entfällt also dieser Einwand *Nachmansohns.*

Ein weiterer Beweis dafür, daß ACh hydrolisiert werden muß, um seine Funktion ausüben zu können, ist die Tatsache, daß es in großen Dosen seinen Rezeptor hemmt. Wenn nur ein Kontakt zwischen ACh und Che ohne Hydrolyse notwendig wäre, so könnte diese Hemmwirkung kaum zu verstehen sein, denn ACh hemmt in großen Mengen die hydrolytische Wirkung von Che. Im Einklang damit ist auch die Tatsache, daß z. B. Physostigmin, indem es nur die Pseudo-Che beseitigt, das Organ gegen ACh sensibilisiert, DFP hemmt jedoch schon in kleinen Dosen außer der Pseudo-Che auch teilweise die echte Che, in großen Dosen hemmt sie die letztere völlig [34], so daß ACh ohne Effekt bleibt und das Tier eingeht. Wenn die Che kein Rezeptor wäre, so würden diese Hemmstoffe auf jenen hypothetischen Rezeptor und nicht auf die Che wirken, die nur die Aufgabe der Hydrolyse zu erfüllen hätte.

Zupancic [18] erwähnt Lentin als Beispiel, welches beweisen soll, das Che der Rezeptor für ACh ist. Wir glauben, daß dieses Beispiel nicht gegen unsere Behauptung spricht, daß ACh im Augenblick seiner Wirkung hydrolysiert werden muß. Wir sahen aus *Greigs* Arbeiten, daß Benzoilcholin, welches eine Muscarin- und Nikotinwirkung hat [35], also ebenfalls die Kontraktion der quergestreiften sowie der glatten Muskulatur hervorruft, überhaupt nicht hydrolysiert wird und gar keinen Einfluß auf die Permeabilität bzw. den Ionenaustausch als den für die Muskelkontraktion wesentlichsten Vorgang hat. Wir glauben, daß die erwähnte Wirkung von Lentin und Benzoilcholin nicht spezifisch ist und über die Che erfolgt.

Daß die Lentinwirkung tatsächlich gar keinen Zusammenhang mit der ACh-Wirkung über die Che bzw. den Rezeptor hat, konnten wir in folgendem Versuch feststellen. Wir gaben dem Präparat der Dorsalmuskulatur des Blutegels eine größere Menge DFP (10^{-3} bis 10^{-4}), und stellten fest, daß die Reaktion auf ACh nach 30 Minuten völlig ausgeblieben war, wohingegen das Präparat auf Lentin noch immer mit Kontraktion reagierte, wenn auch langsamer. Demnach konnte Lentin nicht über den Rezeptor

gewirkt haben, sondern unabhängig davon direkt auf die Muskulatur. Ein Beweis dafür ist auch die Tatsache, daß ein so präparierter Blutegel, der nicht mehr auf ACh, sondern nur auf Lentin reagiert, auch mit Bariumchlorid eine Kontraktion zeigt, also lebend ist. Wir glauben, daß dieser Versuch deutlich für die spezifische Rolle der Hydrolyse in der Muskelkontraktion spricht und daß Lentin auf einem anderen Wege und nicht über Che, d. h. über den Rezeptor wirkt. So präparierte Blutegel zeigen keine Spur von Che (*Methode Freudenberg* und *Redlich* [12]).

Rieken, Schmalz und *Hardegg* [36], die in ihrer Arbeit über die These von *Zupancic*, daß Che der Rezeptor für ACh ist, diskutieren, ventilierten auch diese Möglichkeit. Nun meinen wir, daß man dies nicht, wie die genannten Verfasser, mit der Wirkung des Atropins auf die Serum-Che erklären kann, sondern daß diese Atropinwirkung eine curareartige ist, unabhängig von der Che. Zuletzt muß betont werden, daß die Untersuchungen des Verhältnisses von ACh und Che mit Rücksicht auf die Permeabilität bzw. den Ionenaustausch nur dann ihren Wert haben können, wenn, wegen der Mem-

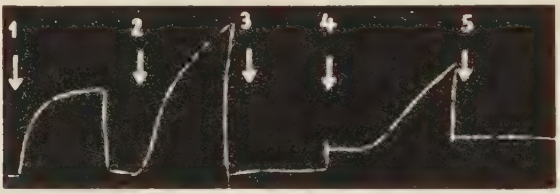


Abb. 1. Dorsale Blutegelmuskulatur.
1. ACh 10^{-6}. 2. Lentin 10^{-6}. 3. DFP 250 γ in cc nach 30'. 4. Lentin 10^{-6}. 5. ACh 10^{-6}.

branfunktion, an unzermahlenem Gewebe bei erhaltener Zellstruktur gearbeitet wird. Bei Zermahlung des Gewebes kommt es jedenfalls zum Kontakt zwischen ACh und Che, weshalb es auch den Anschein hat, daß Atropin auf die Che wirkt.

ACh ist nicht das einzige Beispiel für eine solche Wirkungsweise einer physiologischen Substanz. Wir [37] zeigten dies auch am Histamin, indem wir die Diaminooxydase als Rezeptor für Histamin erkannten. ATP und ATP-ase sind auch ein Beispiel dafür, daß die Zerstörung des Substrats allein die wesentliche Rolle in der Funktion hat [38]. Es muß noch hervorgehoben werden, daß sich dieser Prozeß der Wirkung des cholinergischen Systems auf die Permeabilität an der ganzen Zelle, nicht an der Endplatte abspielt. Weiter muß in Betracht gezogen werden, daß K und Na an der ganzen Zelloberfläche ausgetauscht werden, nicht nur an der Endplatte, die eine besondere Aufgabe in der Funktion des quergestreiften Muskels hat. Die Muskelzelle enthält etwa ein Viertel der in der Endplatte befindlichen Menge Che [40]. Wir glauben, daß die Arbeiten von *Greig*, *Holland* und Mitarbeitern eine fundamentale biologische Bedeutung für das Permeabilitäts-

problem haben. Es gelang uns [31] auch zu zeigen, daß die Funktion ACh-Che nicht nur für die Zellmembran, sondern auch für die Kapillaren ihre Gültigkeit behält.

Die von *Zupancic* klar formulierte und von unserer Seite aus schon lange vertretene These, daß Che den Rezeptor für ACh darstellt, hat zweifellos ihre vollkommene Berechtigung, es muß aber ergänzend hinzugefügt werden, daß ACh erst im Augenblick der Hydrolyse seine Wirkung ausübt.

Zusammenfassung

Es wird durch eigene Versuche, sowie durch Versuche von *Greig* und Mitarbeitern bestätigt, daß die Che der Rezeptor für ACh ist. Es wird gezeigt, daß die ACh-Tätigkeit im Augenblick der Hydrolyse am Rezeptor erfolgt.

Literatur

1. *Straub, W.*, Pflügers Arch. *119* (1937), 127. — 2. *Gaddum, J. H.*, J. Physiol. (Brit.) *119* (1953), 363. — 3. *Gremels, H.*, Erg. Physiol. *42* (1939). — 4. *Lendle, L.*, Arch. exper. Path. (D.) *197* (1941), 520. — 5. *Jung, F.*, Arch. exper. Path. (D.) *196* (1940), 302. — 6. *Heubner, W.*, Pflügers Arch. *246* (1942), 258. — 7. *Stern, P.*, und *R. Balzer*, Arch. exper. Path. (D.) *199* (1942), 421. — *Stern, P.*, und *A. Rosenzweig*, Acta Med. Jug. *2* (1948), 237. — *Stern, P.*, Internat. Z. Vitaminforsch. *14* (1943), 25. Acta Med. Jug. *2* (1948), 37. Ther. Umschau *5* (1949). Acta neuroveget. *4* (1952), 323. — 8. *Zupancic, A. O.*, Acta physiol. scand. *29* (1953), 63. — 9. *Roepke, M.*, J. Pharmacol. (Am.) *59* (1937), 264. — 10. *Augustinsson, K.*, Acta physiol. scand., 15 Suppl., 52 (1948). — 11. *Stoerk* und *Morphet*, Science *99* (1944), 496. — 12. *Freudenberg* und *Redlich*, Arch. exper. Path. (D.) *188* (1938), 645. — 13. *Heymans, Werbecke* und *Votawa*, Arch. internat. Pharmacodynam. *77* (1948), 486. — 14. *Begovic, S., S. Dzinic, R. Kosak* und *P. Stern*, Acta neuroveget. *3* (1951), 551. — 15. *Lullies, H.*, Fiat Rev. of German. Science, 1939; Physiol. Part. *III* (1946), 51. — 16. *Stern, P.*, und *R. Kosak*, Acta Med. Jug. *5* (1951), 147. — *Heim, F.*, Arch. exper. Path. (D.) *191, 196* (1941), 51. — 17. *Riker, W.*, Pharmacol. Rev. *5* (1953), 1. — *Wilson, A.*, und *H. Stoner*, Quart. J. Med. *13* (1944), 1. — 18. *Begovic, S., Sabijan* und *P. Stern*, Veterinaria (Im Druck). — 19. *Benesch, F.*, Lehrb. Tierärztl. Geburtsh. u. Gynäk., Urban & Schwarzenberg, Wien-Innsbruck, 1952. — 20. *Begovic, S.*, und *E. Maglajlic*, Im Druck. — 21. *Brücke, F.*, und *H. Sarkander*, Arch. exper. Path. (D.) *196* (1940), 213. — 22. *Weese, H.*, Verh. dtsch. Ges. Kreisl.forsch. (1950). — 23. *Mehes*, Arch. exper. Path. (D.) *176* (1934), 141. — 24. *Konzett, H.*, und *E. Rothlin*, Helvet. Physiol. Acta *8* (1950), 64. — 25. *Poncher* und *Wade*, Arch. Neur. (Am.) *41* (1933), 1127. Zit. aus Ronnaberichte *116* (1940), 227. — *Russel* und *Stedman*, Lancet *2* (1936), 742. Zit. aus Advances of Encymology *6* (1946), 213. — 26. *Zec, N., E. Reiner* und *P. Stern*, Mschr. Psychiatr. *123* (1952), 23. — 27. *Greig, M.*, und *W. Holland*, Science *2* (1949), 2853. Amer. J. Physiol. *164* (1951), 423. — *Holland, W.*, und *M. Greig*, Amer. J. Physiol. *162* (1950), 610. Arch. Biochem. a. Biophysic. *32* (1951), 428; *39* (1952), 77. — *Holland, W., C. Dunn* und *M. Greig*, Amer. J. Physiol. *168* (1952), 546. — *Greig, M., J. Faulkner* und *T. Mayberry*, Arch. Biochem. a. Biophysic. *43* (1953), 39. — *Holland, W., M. Greig* und *C. Dunn*, Amer. J. Physiol. *176* (1954), 227. — *Holland, W.*, J. Pharmacol. (Am.) *111* (1954), 1. — 28. *Wilbrandt, W.*, Arch. exper. Path. (D.) *212* (1950), 9. — 29. *Brecht, K.*, Z. exper. Med. *113* (1944), 579. — 30. *Müller, C. R.*, Über den Schlaf. Urban & Schwarzenberg, Berlin-München, 1948. — *Stern, P., M. Marijan* und *W. Eisen*,

Acta Med. Jug. *2* (1948), 113. — 31. *Stern, P.*, Im Druck. — 32. *Nachmansohn, D.*, J. cellul. a. comp. Physiol. (Am.) 39, Suppl. 2 (1952). — 33. *Whittaker, W. P.*, Physiol. Rev. *31* (1951), 312. — 34. *Riesser, O.*, Muskelpharmakologie. Hans Huber, Bern, 1949. — 35. *Guggenheim, M.*, Die biogenen Amine. S. Karger Verlag, New York-Basel, 1951. — *Akcasu, A., Y. K. Sinha* und *G. B. West*, Brit. J. Pharmacol. *7* (1952), 331. — 36. *Hardegg, W., E. Rieken* und *H. Schmalz*, Pflügers Arch. *259* (1954), 317. — 37. *Stern, P.*, Liječn. Vijesn. (S.-Sl.) *68* (1946), 175. Ther. Umschau *4* (1948). Med. Pregl. (S.-Sl. usw.) (Im Druck). — *Stern, P.*, und *S. Hukovic*, Dtsch. Allg. Ges. Münch., 1954 (Im Druck). — 38. *Engelhardt* und *Ljubimova*, Nature *144* (1939), 669. — 39. *Nachmansohn, D.*, Vitamins and Hormons *3* (1945), 337.

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. *P. Stern*, Pharmakologisches Institut der Medizinischen Fakultät, Sarajevo, Jugoslawien.

Aus der Hautklinik der Philippsuniversität Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. *K. W. Kalkoff*)

Untersuchungen am Rattenpfotenödem über die Einflußgröße des peripheren Nervensystems auf Entzündungsvorgänge

Von

H. J. Heite und **H. Höland**

Mit 1 Textabbildung

1. Problemstellung

Wohl auf keinem Gebiet der Medizin fand ein so häufiger und radikaler Wechsel der Anschauung statt wie bei der Frage nach der ursächlichen oder nur steuernden Bedeutung des Nervensystems auf Entstehung und Ablauf von Entzündungsvorgängen.

Bereits im vorigen Jahrhundert wurde die zunächst herrschende Theorie von der neurogenen Entstehung der Entzündung, besonders von *Brücke* [1] und *Henle* [2] vertreten, scharf angegriffen, z. B. von *Cohnheim* [8] und *Samuel* [9]. Nach *Cohnheim* (1873) bestimmt nicht eine Veränderung der Strombahnweite der Gefäße die bei der Entzündung beobachteten Erscheinungen; vielmehr sind es molekulare Alterationen der Gefäßwände, die als das konstante und durchaus dominierende Phänomen mit all seinen Folgen sämtliche Erscheinungen der Entzündung herbeiführen, eine Anschauung, die uns durchaus modern anmutet. *Samuel* [9] gelangte auf Grund von Verbrühungsversuchen am denervierten Kaninchenohr zu der erst viele Jahrzehnte später, insbesondere von *Shimura* [10] mehrfach bestätigten Anschauung, daß die Entzündung am denervierten Ohr zögernder, aber für das Gewebe deletärer verläuft; daß das Nervensystem wohl einen steuernden Einfluß ausüben kann, die Ursache der Entzündung jedoch in der unmittelbaren Reizung der Zellen zu suchen sei. Auch *Goltz* und *Ewald* [11] stellten 1896 fest, daß Entfernung oder Durchtrennung des Rückenmarks bei Hunden keinerlei Einfluß auf durch Hitze oder Einfrieren erzeugte Entzündungsvorgänge hat, sie zogen daraus die Schlußfolgerung, daß die wichtigsten Lebensvorgänge, zu denen auch die Entzündung gehört, dezentralisiert gewebsautochthon ablaufen.

Auch die für eine neurotrophische Entzündung angeführten experimentellen Beweise (*Magendie* [5], *Meissner* [6], *Schiff* [7]) wurden im wesentlichen dadurch widerlegt, daß unter dem Schutz vor Traumatisierung die Entwicklung der Entzündungserscheinung ausblieb (*Snellen* [3], *Ludwig Traube* [4]).

Trotz dieser Tatsachen hielt, wie *Frankstein* [12] meint, eine Reihe von Autoren, vor allem Kliniker, an der Möglichkeit der neurogenen Entstehung der Entzündung fest. Nur so ist es wohl zu verstehen, daß die Entwicklung unserer Anschauung über diese Frage durch falsch gedeutete Beobachtungen von *Spiess* [13] sowie von *Ricker* und *Regedanz* [14] um viele Jahrzehnte zurückgeworfen wurde.

Spiess stellte bei allerlei operativen Eingriffen an der Mundschleimhaut fest,

daß nach Anwendung anästhesierender Mittel (Orthoform, Nirvanin, Anästhesin, Novocain usw.) geringere Entzündungserscheinungen auftraten und schnellere Heilung erfolgte. Er folgerte irrtümlich, daß es die Schmerzausschaltung sei, die dadurch entzündungswidrig wirke, daß die vom Entzündungsherd ausgehenden Reflexe („Primärschmerz") ausgeschaltet würden; die Entzündung sei ein reflektorischer Prozeß, der als Ergebnis einer Reizung der Gefühlsnerven entstände. Immerhin wurde durch die Beobachtung von *Spiess* die Frage über den neurogenen Ursprung der Entzündung erneut auf den experimentellen Forschungsweg gewiesen. In den auf diese Weise induzierten Arbeiten untersuchten zahlreiche Autoren (*Bruce* [15], *Januschke* [16], *Breslauer* [17], *Groll* [18], *Török* [19], *Nakamura* [20], *Shimura* [10], *Kästner* [21] u. a.), welche Abweichungen sich im Entzündungsablauf auf denervierten oder anästhesierten Geweben, die also ihrer reflektorischen Nervenimpulse beraubt sind, ausprägen. Hierbei wurde zwar die Beobachtung von *Spiess*, daß die örtliche Anwendung von Lokalanästheticis die Entzündung vorübergehend hemmt, an zahlreichen Entzündungsmodellen bestätigt, z. B. an der Senfölchemosis des Kaninchenauges (*Nakamura* und Mitarbeiter [20], *Bruce* [15], *Shimura* [10], *Ricker* und *Regedanz* [14]), des Meerschweinchenauges (*Shimura* [10], *Groll* [18]) oder des Hundeauges (*Breslauer* [17]); ferner an der durch Wärme, Kälte oder Senföl gereizten Haut des Kaninchen- oder Meerschweinchenohres [10], der menschlichen Haut [17] sowie nach Staphylokokkeninjektion an der Meerschweinchenhaut (*Althoff* [22]). Jedoch wurden die von *Spiess* gezogenen Schlußfolgerungen hinsichtlich der Bedeutung der sensiblen Nerven Punkt für Punkt widerlegt. Hatten schon *Cohnheim* [8] bei der Froschzunge und *Goltz* und *Ewald* [11] beim Hund gezeigt, daß die Entzündung auf thermische und chemische Reize nach Rückenmarkszerstörung wie beim unversehrten Tier abläuft, so konnten *Nakamura* [20] an der Frosch-Schwimmhaut, *Bruce* [15] an der Katzenhaut und *Lauer* [23] an der Haut des Kaninchens erneut nachweisen, daß das Rückenmark selbst oder die nervöse Verbindung zu ihm für Entstehung und Ablauf eines Entzündungsprozesses unwesentlich sind. Auch die akute Durchschneidung peripherer Nerven ist ohne Einfluß auf Entzündungsvorgänge, wie bereits durch *Cohnheim* [8] an der Froschzunge und der traumatischen Keratitis des Kaninchens gezeigt worden war und nun an der Senfölchemosis des Kaninchenauges nach Trigeminusdurchtrennung [10, 15, 20, 21] sowie an der Haut von Fröschen [15, 18], Katzen [15], Kaninchen [10], Schweinen [24] nach Ischiadicusdurchschneidung sowie beim Menschen [17] nach frischer Nervenverletzung demonstriert wurde. Auch bakterielle und toxische Gelenksentzündungen bei Kaninchen und Hunden werden durch Ischiadicus- und Femoralisdurchschneidung nicht verändert (*Hoffheinz* [25]). Damit hatte sich der Schmerz als zentrale Wahrnehmung eines peripheren Reizes als vollkommen gleichgültig für Entstehung und Ablauf einer Entzündung erwiesen.

Um die Theorie von der reflektorischen Entstehung der Entzündung aufrechtzuerhalten, wurde von *Bruce* ein Axonreflex des distalen Teiles des peripheren Nerven angenommen. Diese These vermochte nicht nur die hemmende Wirkung der Lokalanästhetica und die fehlende Wirkung akuter Nervendurchschneidung zu erklären, sondern auch die von vielen Autoren gefundene Hemmung im Entzündungsablauf, wenn nach Nervendurchschneidung eine Degeneration eingetreten ist. So fanden *Bruce* [15], *Shimura* [10], *Ricker* und *Regedanz* [14] die Senfölchemosis am Kaninchenauge vom achten Tage nach Trigeminusdurchschneidung ab deutlich abgeschwächt. Auch an der menschlichen Haut fand *Breslauer* [17] eine Senfölaufträufelung an anästhetischen Beinen nach länger zurückliegender Ischiadicusdurchtrennung weniger entzündlich reizend; nach *Halter* [26] zeigen epikutane Läppchenproben in solchen Hautbezirken häufiger eine Herabsetzung der Empfindlichkeit.

Besonders entwickelt wurde die Theorie der reflektorischen Entzündung von *Ricker* und *Regedanz* mit der Annahme, daß alle entzündlichen Veränderungen als Ergebnis einer verschiedenen Erregungsstufe der Vasokonstriktoren und -dilatatoren sowie den damit verbundenen Veränderungen der Gefäßweite und der Durchströmungsgeschwindigkeit anzusehen sind. Die Beweise für diesen Standpunkt zeigen nach *Frankstein* [12] eine Analogie zu denen, die *Henle* [2] vorbrachte, als er ein halbes Jahrhundert zuvor die Nervengefäßtheorie der Entzündung verteidigte. Genauere Untersuchungen, z. B. von *Breslauer* [17], zeigen, daß in der anästhetischen Haut nur die aktive Hyperämie des Entzündungsbeginns verändert ist, daß jedoch andere Gefäßkomponenten der Entzündung, z. B. Zellemigration und Exsudation, nicht den geringsten Unterschied zwischen innervierten und denervierten Geweben aufweisen. Auch *Groll* [18] fand nach Durchschneidung des Ischiasnerven bei 29 von 44 Fröschen keinen Unterschied gegenüber der normalen Pfote; eine geringere Entzündung in der denervierten Pfote fand er nur in vier Fällen, aber auch in der normalen in elf Fällen; durch Kapillarbeobachtungen in der Meerschweinchenpfote konnte *Groll* ebenfalls keinen Unterschied in den Zirkulationsverhältnissen feststellen.

Die wohl gründlichsten und sorgfältigsten Untersuchungen über den Ablauf von Entzündungsprozessen nach Einwirkung von Hitze, Kälte und Senföl im denervierten Gewebe — also nach Durchschneidung und Degeneration peripherer Nerven — stammen von *Shimura* [10]. In 140 Einzelversuchen am Kaninchenauge nach Trigeminusdurchschneidung, am Kaninchenohr nach Durchtrennung der Nervi auriculares und der Kaninchenpfote nach Ischiadicusdurchschneidung konnte er zeigen, daß die im Anfangsstadium der Entzündung auftretende Hyperämie auf der denervierten Seite gelegentlich eine leichte Verzögerung und Abschwächung erfährt, während das entzündliche Ödem deutlicher verzögert auftritt; die Entzündungserscheinungen halten jedoch länger an und verlaufen später etwas schwerer. Wesentlich ist, daß die Unterschiede in vielen Fällen unbedeutend bleiben, so daß er auf Grund seines umfangreichen Materials zu dem Ergebnis kommt, daß der Einfluß des Nervensystems auf die Entzündung nur ein bescheidener ist.

Frankstein [12] meint, daß damit „Punkt für Punkt die gleichen Argumente wiederholt" wurden, die seinerzeit *Cohnheim* [8] angeführt hatte, als er die Nervengefäßtheorie widerlegte. *Frankstein* [12] geht sogar noch weiter und macht die *Rickers*che Konzeption, alle Entzündungsprozesse mit dem Nervensystem über das Spiel der Vasomotoren in Verbindung zu bringen und so zu erklären, dafür verantwortlich, daß die Lehre von der Entzündung um mehr als 70 Jahre, also im Grunde genommen zu den Nervengefäßtheorien von *Henle* [2] und *Brücke* [1] zurückgeworfen wurde, mit denen bereits *Cohnheim* [8] und *Samuel* [9] sich auseinanderzusetzen hatten.

1924 wies *Ohno* [27] darauf hin, daß der regelmäßige Austritt von Blutflüssigkeit und zelligen Elementen aus den Gefäßen im Entzündungsgeschehen durch die Funktion der Gefäßnerven allein nicht zu erklären ist; daß neben vasomotorisch bedingten Gefäßveränderungen unbedingt physiko-chemische Faktoren in der Gefäßwand wirksam sein müßten. Tatsächlich konnte *Illig* [28] zeigen, daß das *Rickers*che Stufengesetz nicht mehr aufrechterhalten werden kann, indem insbesondere die stärkste Form der örtlichen Kreislaufstörung, die Stase, keineswegs allein vom Spiel der Vasomotoren beherrscht wird, sondern mit einer chemisch-physikalischen Änderung der Gefäßwand einhergehen muß. Dies ist eine weitere Stütze für die Ansicht von *Frankstein,* daß man mit der Überwindung der nicht haltbaren theoretischen Vorstellung von *Spiess* oder *Ricker* tatsächlich bis zu einem gewissen Grade zu den alten Vorstellungen *Cohnheims* zurückkehrt, der

die Reflextheorie der Entzündung ablehnt und die Alteration der Gefäßwände für die Primäraffektion hält und sämtliche Erscheinungen der Entzündung hierauf zurückführt.

Zu recht widersprechenden Ergebnissen führten auch Untersuchungen über den Einfluß des Nervensystems auf die allergisch-hyperergische Entzündung. *Wyropajew* [29] verglich den Ablauf der hyperergischen Entzündung an Haut (Arthus-Phänomen) und Muskeln (histologische Untersuchung) der hinteren Extremitäten von Kaninchen, wenn eine Pfote vor oder während der Sensibilisierung (Pferdeserum) denerviert wurde. In den ersten 5 Tagen nach der Denervierung verläuft die allergisch-hyperergische Entzündung gelegentlich etwas stärker als im normalen innervierten Gewebe; nach 10 bis 30 Tagen ist sie deutlich abgeschwächt und danach fast überhaupt nicht mehr vorhanden. Ferner berichten *Lasowsky, Wyropajew* und *Jurmann* [30] bei mit Pferdeserum sensibilisierten Kaninchen, daß nach kurzfristiger elektrischer oder mechanischer Reizung des Nervus ischiadicus die hyperergische Entzündung der gereizten Seite stärker und früher auftritt. *Lasowsky* und *Wyropajew* [31] stellten Untersuchungen im atrophischen Muskel an, wobei die Muskelatrophie einmal durch Sehnendurchschneidung, das andere Mal durch Nervendurchschneidung hervorgerufen worden war. Nur nach Nervenausschaltung zeigte sich ein Reaktionsversagen, und zwar um so deutlicher, je stärker die Muskelatrophie ausgeprägt und je größer die seit der Denervation verstrichene Zeitspanne war. *Wyropajew* und seine Schule schreiben daher dem Nervensystem eine außerordentlich große Rolle im Entwicklungsmechanismus der hyperergischen Entzündung zu. Zu völlig gegensätzlichen Schlußfolgerungen kam *Kaiserling* [32], der an der entnervten Niere von 10 Kaninchen alle Erscheinungen einer allergisch-hyperergischen Entzündung auslösen konnte. Bei Nachprüfung der Versuche von *Lasowsky, Wyropajew* und *Jurmann* [30] sah *Kaiserling* durch elektrische Reizung des Nervus ischiadicus keine Änderung in der Art der hyperergischen Entzündung. Auch sah *Kaiserling* an der entnervten hinteren Extremität in der Versuchsanordnung von *Wyropajew* [29] keinen qualitativ geänderten Charakter der hyperergischen Entzündung. Zwar kann er in den ersten Tagen nach Denervierung einen gelegentlich lebhafteren Verlauf bestätigen; aber auch 3 bis 4 Wochen später kommen alle Erscheinungen in gleicher Weise wie auf der normalen innervierten Seite zur Ausbildung. Insbesondere tritt das Arthussche Phänomen an der gelähmten Extremität spezifisch sensibilisierter Tiere in völlig typischer Weise auf.

Interessant ist, daß trotz gänzlich anderer Ergebnisse und Folgerungen sowohl die russische medizinische Schule als auch *Kaiserling* die Befunde von *Shimura* im wesentlichen bestätigt sehen. Letzterer schreibt aber dem Nervensystem auf Eintritt, Verlauf und Ausgang der entzündlichen Vorgänge wohl einen nachweisbaren, jedoch nur bescheidenen und nicht einmal immer regelnden Einfluß zu und betont, daß die entzündlichen Vorgänge sämtlich ohne Mitwirkung des Nervensystems zustande kommen können.

Schließlich verdienen noch Untersuchungen von *Althoff* [22] unsere Beachtung. Er prüfte nach intrakutaner Novocaininfiltration am menschlichen Arm die Reaktion auf positiv erwiesene Intrakutanteste. Es ergibt sich ebenso wie beim *Quinckes*chen Ödem völlig gleichartiger Verlauf der Reaktion. Lediglich das örtliche Spannungs-, Hitze- und Juckgefühl verschwanden verständlicherweise. Die allergischen Reaktionen laufen nach *Althoff* also unbeeinflußt von der örtlichen Novocainwirkung ab, worin eine Bestätigung der experimentellen Untersuchungen *Kaiserlings* von der Bedeutungslosigkeit des Nervensystems beim allergischen Geschehen gesehen wird.

Erwähnt werden müssen noch die von *Speransky* [33] inaugurierten Vorstel-

lungen über die Beziehung zwischen Nervensystem und Entzündungsgeschehen. Wenn man sich von den theoretisierenden Erwägungen freimacht, so sind die meisten seiner Versuche darauf abgestellt, die von *Samuel* [9] anfangs eingeräumte, später jedoch revozierte Möglichkeit der Entzündungsentstehung [34] allein auf Grund einer Reizung des Nervensystems nachzuweisen. Das vorliegende experimentelle Material dürfte, wie bereits *Frankstein* bemerkt, nur erlauben, die Bedeutung des Nerveneinflusses als eine Komponente bei der Entwicklung eines Entzündungsprozesses festzustellen. Eine weitere Gruppe der *Speranskyschen* Versuche läuft im wesentlichen auf einen Vergleich des Entzündungsverlaufes zwischen denerviertem und normalem Gewebe heraus und bringt ungefähr die gleichen Ergebnisse, wie sie von den oben erwähnten Autoren gefunden wurden. Etliche Versuche von *Speransky* hielten einer sorgfältigen Nachprüfung nicht stand (*Frick* [48], *Weber* [49], *Friedemann* und *Elkeles* [50]), so daß nach *Schittenhelm* [51], *Randerath* [52] und anderen ernstliche Zweifel an der Richtigkeit der zum Teil recht weitgehenden Folgerungen am Platze sind.

Diese Schrifttumsübersicht zeigt, daß der objektiv feststellbare Einfluß des Nervensystems auf die Entzündung nicht grundsätzlicher Art ist, sondern sich — wenn überhaupt — nur in einem quantitativen Unterschied der Entzündungsintensität geltend macht. Es liegt daher die Vermutung nahe, daß mancherlei Widersprüche in den gezogenen Schlußfolgerungen ihre Ursache in Überwertung oder Bagatellisierung einer dem Grade nach nicht erheblichen und vielfach mit kleineren Versuchszahlen belegten Veränderung haben. Auffallend ist, daß bevorzugt die sich auf größere Versuchsreihen stützenden Autoren (z. B. *Shimura* [10], *Groll* [18]) den Nerveneinfluß keineswegs leugnen, aber als relativ geringfügig herausstellen. Eine quantitative Bearbeitung des Problems mit Beantwortung der Frage nach der Größe des nervösen Einflusses auf den Entzündungsablauf, bisher offenbar nicht durchgeführt, könnte vielleicht zur Lösung der Widersprüche beitragen.

Die bisherigen experimentellen Studien wurden an Entzündungsmodellen durchgeführt, die wie die Senfölchemosis von Kaninchen- und Meerschweinchenaugen ebenso wenig einer quantitativen Intensitätsmessung zugänglich sind wie Crotonölentzündung menschlicher oder tierischer Häute oder die Lebendbeobachtung der terminalen Strombahn. Sie erfüllen vielfach nicht die Kriterien eines pharmakologischen Testversuches, sind nicht selten an recht kleiner Tierzahl durchgeführt, also nicht frei von allerlei Zufälligkeiten und erhalten dadurch den Wert kasuistischer Einzelbeobachtungen.

Nachdem in den letzten Jahren von der experimentellen Pharmakologie in dem Rattenpfotenödem ein „neueres Entzündungsmodell" entwickelt wurde, das einerseits eine quantitative Erfassung eines entzündlichen Exsudationsvorganges gestattet, zum anderen bequeme Möglichkeit zur Denervierung des Objektes bietet, sind die methodischen Voraussetzungen gegeben, die Frage nach der Größe des Nerveneinflusses auf Entzündungsvorgänge *quantitativ messend* zu verfolgen. Ziel der Untersuchung war daher, zu prüfen, *in welchem Ausmaße das Rattenpfotenödem durch Ausschaltung peripherer Nerven mittels Lokalanästhesie sowie Nervendurchschneidung mit und ohne nachfolgende Wallersche Degeneration beeinflußt wird.*

2. Versuchsanlage und Methodik

Die Erzeugung des entzündlichen Ödems in der Rattenpfote erfolgte durch subkutane Injektion von 0,2 ml frischen nativen 1 : 3 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Hühnereiweißes. Zur Messung der Ödemgröße wurden die Ratten mittels Chloroform getötet, die Hinterpfoten seitengleich im Sprunggelenk exartikuliert und gewogen. *Bickhardt* und *Heite* [35] berichteten kürzlich, daß diese für Serienversuche besonders geeignete Methode der Ödemmessung mit einem durchschnittlichen Fehler von nur 1% behaftet ist. Zahlreiche Untersucher: *Gross* [36], *Heilmeyer-Frey-Fischer* [37], *Klein* [38], *Wilhelmi* und *Domenjoz* [39], *Küchle* und *Wegener* [40] zeigten, daß der Höhepunkt der entzündlich ödematösen Schwellung auch unter pharmakologischen Einwirkungen stets zwischen 90 und 150 Minuten ausgeprägt war. Deshalb erfolgte in Übereinstimmung zu früheren Arbeiten ([35] und [41]) die Bestimmung der entzündlichen Pfotenschwellung 2 Stunden nach Eiweiß- bzw. Kochsalzkontrollinjektion.

Die Untersuchungen wurden an Gruppen von zweimal 15 bis 20 Tieren durchgeführt; davon erhielt die eine Gruppe in beide Hinterpfoten Eiweiß, die andere physiologische Kochsalzlösung injiziert. In beiden Gruppen diente die rechte hintere Extremität als Versuchspfote, die mit Novocain vorbehandelt bzw. denerviert wurde; die linke Pfote blieb zum Vergleich ohne Vorbehandlung. Nach Eiweißinjektion zeigt somit die Differenz zwischen beiden Pfoten unmittelbar die unterschiedliche Exsudationsgröße zwischen anästhetischer Versuchs- und innervierter Kontrollpfote an. Um einen Überblick darüber zu erhalten, wie groß die zufälligen Seitendifferenzen sein können, wurde in der anderen Versuchsgruppe physiologische Kochsalzlösung injiziert. Die hierbei offenbar werdenden Differenzen gestatten, etwaige sonstige Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollpfote zu erfassen. Diese bereits bei Kochsalzinjektion auftretende Differenz muß bei der späteren Auswertung von der Ödemdifferenz abgezogen werden, um den Einfluß der Nervenausschaltung auf die Entzündungsgröße exakt beurteilen zu können.

3. Der Einfluß örtlicher Novocaininfiltration auf die Größe des Eiweißödems der Rattenpfote

Bei zweimal 15 Ratten wurde in die rechte Hinterpfote eine mit 2%iger Novocain-Kochsalzlösung 1 : 3 verdünnte Eiweißlösung, in die linke Hinterpfote nur mit Kochsalz verdünntes Hühnereiweiß injiziert. Zur Herstellung der 2%igen Lösung wurde vom Handelspräparat „Novocaintabletten D" eine Tablette — enthaltend 0,2 g Novocain und 0,06 g Kochsalz — in 10 ccm Aqua dest. aufgelöst. Eine weitere Gruppe von 15 Ratten diente der Kontrolle, ob Novocain allein bereits zu einer Gewichtsdifferenz der Rattenpfoten führt. Hierbei wurden in die rechte Pfote Novocain-Kochsalzlösung, in die linke nur Kochsalzlösung injiziert.

In Tab. 1 sind die Einzelgewichte der rechten und linken Rattenpfoten beider Versuchsserien und auch Differenzen des Pfotengewichtes jeweils einer Ratte aufgeführt. Die Differenzen der Pfotengewichte 2 Stunden nach Kochsalz- bzw. Kochsalz-Novocaininjektion fallen im bunten Wechsel bald mehr oder weniger positiv, bald negativ aus. Der Mittelwert aller 15 Differenzen liegt daher unter Berücksichtigung des Vorzeichens dicht bei dem Werte Null. Die tatsächlich gefundene geringere Nullabweichung des Mittelwertes, nämlich — 5,3 mg, steht in guter Übereinstimmung zu zufälligen Gewichtsdifferenzen zweier Rattenpfoten ohne jede Vorinjektion (vgl.

Bickhardt und *Heite* [35]). Novocain allein ist also ohne jeden Einfluß auf das Rattenpfotengewicht.

Beim Vergleich der Pfotengewichte nach Eiweißinjektion mit und ohne Novocain (Teil II der Tab. 1) erweisen sich die Novocainpfoten durchweg leichter. Der durchschnittliche Wert dieser Differenz beträgt 150,5 mg. Allerdings ist die Streuung um diesen Mittelwert erheblich, sie beträgt ± 94 mg. Die statistische Überprüfung der beiden Mittelwerte 5,3 mg und

Tab. 1. *Einfluß von Novocain auf das Hühnereiweißödem der Rattenpfote bei zweimal 15 Ratten.*

	I. Kochsalz-Injektion			*II. Eiklar-Injektion*		
	Novocain und Kochsalz (rechts) mg	Kochsalz (links) mg	Differenz (rechts — links) mg	Novocain und Eiweiß (rechts) mg	Eiweiß (links) mg	Differenz (rechts — links) mg
	1335	1291	+ 44	1802	1892	— 90
	1300	1281	+ 19	1742	1871	— 129
	1130	1124	+ 6	1785	2088	— 303
	1233	1265	— 32	1941	2057	— 116
	1264	1307	— 43	1821	2008	— 187
	1284	1304	— 20	1719	1838	— 120
	1264	1315	— 51	1462	1798	— 336
	1269	1286	— 17	1782	1952	— 170
	1183	1172	+ 11	1400	1687	— 287
	1187	1205	— 18	1549	1733	— 184
	1106	1103	+ 3	1314	1455	— 141
	1062	1076	— 14	1456	1487	— 31
	823	858	— 35	1119	1169	— 50
	813	773	+ 40	1120	1197	— 77
	852	825	+ 27	1112	1149	— 37
Mittelwerte $\bar{x}$	1140,33	1145,66	— 5,33	1541,60	1692,13	— 150,53
Streuungsquadrate $S^2 = x_i$	29.556,04	32.748,50	818,25	74.696,10	98.389,39	8543,12

Die Zahlen bedeuten: Pfotengewichte bzw. Gewichtsdifferenzen in Milligramm 2 Stunden nach örtlicher Injektion von Kochsalz plus Novocain (I rechts) und Kochsalz allein (I links) bzw. Hühnereiweiß und Novocain (II rechts) und Eiweiß allein (II links).

150,5 mg an Hand der Streuung und der Versuchstierzahl nach der Methode der signifikanten Differenz ergibt bei weitem statistische Sicherung. Es zeigt sich nämlich, daß die Differenz der beiden Mittelwerte die Streuung dieser Differenzen um das Fünf- bis Sechsfache übersch reitet. Damit ist ein bremsender Effekt örtlicher Novocaininjektion auf das Eiweißödem

der Rattenpfote erwiesen. Da das durchschnittliche Gewicht der Eiweißpfoten 546,47 mg größer als das der Kochsalzpfoten ist, ergibt sich eine Ödemminderung um 150,5/546,47 = 27,5%.

4. Der Einfluß einer Ischiadicus-Durchtrennung auf das Eiweißödem der Rattenpfote

In zweimal 5 Versuchsserien an Gruppen von 15 bis 20 Ratten wurde der rechte Ischiadicus durchschnitten und 2, 8, 14 und 28 Tage später in beide Pfoten Kochsalz (Versuchsserie I) bzw. Hühnereiweiß (Versuchsserie II) injiziert und die Ödemgröße wie beschrieben gemessen. Hierbei diente die Versuchsserie I der recht wichtigen Frage, ob und in welchem Umfang die Denervierung allein eine Gewichtsdifferenz der Pfoten verursacht.

Die Ischiadicotomie wurde in Evipannarkose (15 mg pro 100 g Ratte intraperitoneal) gegebenenfalls mit zusätzlicher Ätherinhalation durchgeführt. Die operative Technik lehnte sich an die von *Brecht* [42] angegebene Methode an. Nach Scheren der Haare wurde im Bereich rechts neben dem Kreuzbein nahe dem Schwanzansatz ein kleiner Längsschnitt zwischen Tuber ossis ischii und Trochanter major angelegt, der Nervus Ischiadicus freigelegt und in der Länge von zirka 5 mm reseziert. Nach einiger Übung gelingt die Operation nahezu ohne Blutverlust. Die Hautwunde wurde mit 2 bis 3 Catgutnähten verschlossen. Die operierten Tiere mit nachschleifender Pfote wurden einzeln oder zu zweien bei guter Verpflegung (Latz-Standardfutter, Milch, Frischgemüse) gehalten; jede qualitative oder quantitative unzureichende Ernährung führt sonst leicht zum gegenseitigen Anknabbern der anästhetischen Extremitäten.

Tab. 2. *Durchschnittliche Gewichtsdifferenz zwischen denervierter bzw. innervierter Rattenpfote bei 15 bis 20 Tieren.*

Zeit nach Nervendurchtrennung	Serie I *NaCl-Injektion*			Serie II *Eiweiß-Injektion*		
	Zahl der Tiere	Mittelwert mg	Streuung mg	Zahl der Tiere	Mittelwert mg	Streuung mg
ohne	20	— 6,7	± 22,19	14	— 5,3	± 85,21
2 Tage	15	+ 45,47	± 34,24	15	— 14,73	± 68,1
8 Tage	20	+ 9,85	± 51,68	20	— 1,15	± 55,19
14 Tage	17	— 21,76	± 39,78	16	— 98,18	± 49,8
28 Tage	15	— 90,73	± 44,13	15	— 125,78	± 25,62

In Serie I erhielten beide Pfoten 2 Stunden vor der Exartikulation im Sprunggelenk 0.2 ml Kochsalzlösung, in Serie II beide Pfoten 0.2 ml 1 : 3 verdünntes Hühnereiweiß. Das Vorzeichen der Mittelwerte entsteht dadurch, daß das Gewicht der innervierten Kontrollpfote von dem der denervierten Versuchspfote abgezogen wird.

In Tab. 2 sind die mittleren Differenzen der Pfotengewichte sowie deren Streuung von beiden Versuchsserien aufgeführt. Hierbei sind die Versuchsgruppen unterteilt in solche ohne und in solche verschiedene Zeiten nach

Ischiadicotomie. Das Vorzeichen bei den Mittelwerten entsteht in der Weise, daß jeweils von der denervierten Versuchspfote das Gewicht der Kontrollpfote abgezogen wird. Daher bedeutet das negative Vorzeichen, daß die entnervte Pfote im Durchschnitt leichter ist als die Kontrolle. Bei Durchmusterung der Versuchsserie I findet man 2 Tage nach Ischiadicotomie zunächst ein Positivwerden der mittleren Gewichtsdifferenz; die denervierte Pfote ist zu diesem Zeitpunkt im Durchschnitt 45 mg schwerer als die Kontrollpfote. Dann setzt jedoch mit Zunahme der seit Ischiadicotomie verstrichenen Zeit eine kontinuierliche Gewichtsabnahme der denervierten Pfote ein: am 8. Tage wird das Gewicht der Kontrollpfote etwa wieder erreicht, nach 14 Tagen um rund 22 mg unterschritten, während nach 4 Wochen die denervierte Pfote im Durchschnitt um 90 mg leichter geworden ist.

In Versuchsserie II mit beidseitiger Eiweißinjektion ergibt sich ein etwas anderes Bild. Zwar nimmt auch hier die Differenz beider Pfotengewichte vom 8. bis 28. Tage nach der Ischiadicotomie zu. Am 2. Tage nach der Operation erweist sich jedoch im Gegensatz zu der Versuchsserie I die denervierte Pfote als leichter.

Man könnte geneigt sein, dieses Versuchsergebnis in der Weise zu interpretieren, daß 2 und 8 Tage nach der Operation keine wesentliche Änderung in der Ödementwicklung zwischen gelähmter und innervierter Pfote zu verzeichnen ist. Erst nach eingetretener Nervendegeneration 2 und 4 Wochen nach Nervendurchschneidung fällt die entzündlich-ödematöse Schwellung auf der denervierten Seite deutlich geringer aus, und zwar nach 14 Tagen im Durchschnitt um 98,2 mg und nach 4 Wochen um 125,8 mg. Dieses Ergebnis würde mit den Befunden von *Bruce*, *Shimura*, *Breslauer*, *Groll* usw. gut übereinstimmen. Jedoch erscheint uns diese Interpretation nicht erlaubt, da sie das gewebliche Geschehen allein durch die Denervierung ohne Superponierung des entzündlichen Ablaufes unberücksichtigt läßt.

Bekanntlich tritt innerhalb der ersten Tage nach der Nervendurchschneidung eine Hyperämie und Volumenzunahme des denervierten Gewebsbezirkes ein. Dieses Phänomen ist von den verschiedensten Autoren (*Schiff* [7], *Samuel* [9, 34], *Shimura* [10], *Ricker* und *Regedanz* [14], *Groll* [18]) beschrieben worden. Aber nur *Shimura* weist darauf hin, daß bei der Bewertung der Resultate von Entzündungsversuchen im nervendurchschnittenen Gebiet diese zunächst eintretende Hyperämie berücksichtigt werden müßte. *Shimura* erwähnt diese Fehlerquelle ausdrücklich als einziger der experimentellen Untersucher; er sieht jedoch keine Möglichkeit, sie rechnerisch zu berücksichtigen und verwendet daher für seine Entzündungsversuche absichtlich Tiere mit nur gering sich ausprägender Hyperämie nach Nervendurchschneidung. Auch die einige Zeit nach Nervendurchtrennung einsetzende Gewebsatrophie bedingt Hautveränderungen, die die Beurteilung eines künstlich gesetzten Entzündungsreizes erschweren. *Groll* versucht auf diese Weise die Diskrepanz gegenüber den Untersuchungen von *Breslauer* zu erklären, zumal in seinen Versuchen an Meerschweinchen eine Beurteilung der Senfölhyperämie einige Wochen nach Neurotomie infolge der sich ausprägenden Weichteilveränderungen unmöglich wurde.

Der besondere Vorteil bei der quantitativen Auswertung unserer Versuche am Rattenpfotenödem liegt darin, daß die Möglichkeit besteht, die durch die Neurotomie allein gesetzten Gewebsveränderungen quantitativ zu trennen von dem zusätzlich durch das Eiweiß hervorgerufenen Entzündungsödem. Wenn z. B. 28 Tage nach Ischiadicotomie in Versuchsserie II die denervierte Pfote nach Eiweißinjektion durchschnittlich um 125,8 mg leichter ist als die eiweißinjizierte innervierte Kontrollpfote, so kann diese Gewichtsdifferenz verschiedene Ursachen haben. Zunächst könnte man annehmen, daß die Entzündungsneigung in der denervierten Pfote geringer ist und auf diese Weise die Gewichtsdifferenz zustande käme. Diese Annahme ist sicher falsch. Von den 125,8 mg Gewichtsdifferenz nach beidseitiger Eiweißinjektion sind, wie der Vergleich mit Versuchsserie I zeigt, bereits 90,7 mg nicht durch Entzündungsminderung zu erklären, sondern darauf zu beziehen, daß die denervierte Pfote 28 Tage nach Ischiadicotomie im Durchschnitt 90,7 mg leichter ist. Dieser Wert ist also von der Gewichtsdifferenz der Eiweißpfoten zunächst abzuziehen, wenn man prüfen will, welche Unterschiede im entzündlichen Ödem durch die Denervierung bedingt sind.

Ferner ist zu berücksichtigen, daß ein Entzündungsprozeß in der Rattenpfote um so mehr Flüssigkeitsansammlung hervorruft, je größer die Pfote ist. Es ist daher ein weiteres Korrekturglied anzubringen, welches in Rechnung setzt, daß auf der denervierten Seite 90,7 mg weniger Gewebe vorhanden ist, das auf den Eiweißreiz mit Entzündung reagieren kann. Um Bedeutung und Größe dieses Gewebskorrekturfaktors abzuschätzen, mußte die Frage genauer untersucht werden, welche Korrelation zwischen der Rattenpfotengröße und der in unseren Versuchsbedingungen erzielten Ödemgröße besteht. Hierzu dienten 85 Messungen an unbehandelten Ratten mit einer Schwankung in den Gewichten der unbehandelten Kontrollpfoten zwischen 700 und 1100 mg. Dabei wurden nicht nur Meßwerte eigener Untersuchungen, sondern die auch im gleichen Laboratorium früher durchgeführten und zum Teil von *Bickhardt* und *Heite* [35] sowie *Bludau* und *Heite* [41] erzielten Meßergebnisse herangezogen. Es ergibt sich bei graphischer Darstellung die Punktwolke in Abb. 1, bei rechnerischer Auswertung ein Korrelationskoeffizient $r = \pm 0{,}441$. Des weiteren ergibt sich im Durchschnitt bei Gewichtszunahme der Kochsalzpfote um 1 mg eine durchschnittliche Zunahme der Ödemgröße um 0,485 mg. Ferner wurde an Hand des Korrelationskoeffizienten berechnet, mit welcher Genauigkeit diese Schlußfolgerung vom Pfotengewicht auf die zu erwartende Ödemgröße erlaubt ist; hierzu wurden die vollständigen Beziehungsgleichungen einschließlich Streuungsglied (vgl. *Gebelein-Heite* [43]) herangezogen. Schließt man von dem mittleren Pfotengewicht (921,8 mg) auf die zugehörige Ödemgröße, so ergibt sich der Wert von 446.8 ± 74.6 mg, das entspricht einer relativen Genauigkeit von $\pm$ 16,7%.

In der Tab. 3 wurde versucht, den wahren Einfluß der Denervierung auf die Ausprägung des Rattenpfotenödems unter quantitativer Berücksichtigung dieser Korrekturen festzustellen. Getrennt für die einzelnen Untersuchungszeiten nach Ischiadicotomie finden sich in der ersten Spalte die

mittleren Gewichtsdifferenzen zwischen denervierter und innervierter Pfote nach Eiweißinjektion. Das negative Vorzeichen bei diesen Mittelwerten bedeutet, daß die denervierte Pfote leichter ist. Von diesem Wert ist diejenige Gewichtsveränderung unter Berücksichtigung des Vorzeichens abzuziehen, die allein auf Grund der Denervierung ohne superponiertes Entzündungsgeschehen entstanden ist. Das nicht in Klammern stehende Vor-

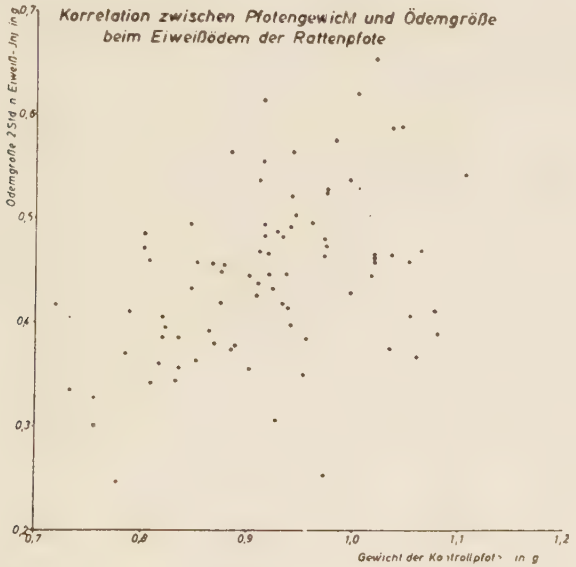


Abb. 1. Graphische Darstellung der Korrelation zwischen Pfotengewicht und Ödemgröße beim Eiweißödem der Rattenpfote. Der Punktwolke liegen 85 Einzelmessungen zugrunde.

zeichen der Spalte 2 zeigt an, ob die denervierte Pfote (z. B. nach 2 und 8 Tagen) oder die innervierte Pfote (z. B. nach 14 und 28 Tagen) schwerer ist. Das in Klammern befindliche entgegengesetzte Vorzeichen soll den tatsächlichen Rechenvorgang bei der Subtraktion der Kochsalzdifferenz von der Eiweißdifferenz, bei der das Vorzeichen zu berücksichtigen ist, genauer erläutern.

In der Kochsalzkontrollserie prägt sich 14 und 28 Tage nach Ischiadicotomie durch Leichterwerden der denervierten Pfote die nach Nervendurchtrennung einsetzende Gewebsatrophie aus. Es erscheint daher angebracht, in diesen beiden Spalten ein drittes Korrekturglied anzubringen, bei dem von der Gewichtsdifferenz der Eiweißpfoten zusätzlich der Ödemwert des in den Kochsalzversuchen offenbar gewordenen Gewebsschwundes berücksichtigt wird. Diese Korrektur entfällt 8 Tage nach Ischiadicotomie, da zu diesem Zeitpunkt noch kein Gewebsschwund eingetreten ist; sie darf ferner nicht angewendet werden 2 Tage nach Denervierung, da die hierbei auftretende positive Gewichtsdifferenz zweifellos nicht durch Vermehrung

Tab. 3. *Berechnung der „Korrigierten Ödemdifferenzen".*

Tage nach Ischiadicus-resektion	2 Tage		8 Tage		14 Tage		28 Tage	
	Mittelwert mg	Streuungsquadrat mg	Mittelwert mg	Streuungsquadrat mg	Mittelwert mg	Streuungsquadrat mg	Mittelwert mg	Streuungsquadrat mg
I. Gewichtsdifferenz nach Eiweißinjektion	— 14,73	4641,76	— 1,15	3045,53	— 98,18	2488,62	— 125,78	656,19
II. Gewichtsdifferenz nach Kochsalzinjektion	(—) + 45,46	1172,45	(—) + 9,85	2670,93	(+) — 21,76	1582,85	(+) — 90,73	1947,47
III. Korrekturglied (Ödemwert entsprechend der Gewichtsdifferenz nach Kochsalzinjektion)	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	(+) — 10,53	3,1	(+) — 43,9	53,8
„Korrigierte Ödemdifferenz"	— 60,19	5814,21	— 8,70	5716,46	— 65,89	4074,57	+ 8,85	2657,46
Zahl der Tiere	15		20		16		15	
Streuungsquadrat des Mittelwertes	387,8		285,82		254,3		177,0	
Streuung des Mittelwertes	± 19,7		± 16,9		± 15,93		± 13,28	
Dreifache Streuung	59,0		50,6		47,8		39,8	

„Korrigierte Ödemdifferenz" ist jener Anteil am mittleren Gewichtsunterschied zwischen innervierter und denervierte Pfote nach beidseitiger Eiweißinjektion, der ausschließlich durch einen Einfluß des Nervensystems auf den *Entzündungsvorgang* selbst hervorgerufen wird. Beurteilung der mittleren Ödemdifferenz an Hand der Größe ihrer dreifachen Streuung.

reaktionsbereiten Gewebes, sondern durch veränderte Durchblutungs- und Durchsaftungsverhältnisse verursacht wird.

Neben den Mittelwerten in jeder Spalte sind auch die jeweiligen Streuungen aufgeführt. Die Angabe der Quadratzahlen erfolgte deshalb, da bekanntlich die Streuungs*quadrate* zu addieren sind, wenn die Mittelwerte addiert oder subtrahiert werden. Die Streuungsquadrate der ersten beiden Zeilen der Tab. 3 ergeben sich aus den Messungen, die auch der Tab. 2 zugrunde liegen. Die beiden Streuungsquadrate am 14. und 28. Tage der dritten Zeile sind Schätzungen, die davon ausgehen, daß der Schluß von dem Rattenpfotengewicht auf die zu erwartende Ödemgröße mit der relativen Unsicherheit von 16,7% belastet ist.

Die in der vierten Zeile aufgeführte „korrigierte Ödemdifferenz" zeigt eine Minderung der entzündlich-ödematösen Reaktion im Durchschnitt um 60 mg pro Rattenpfote 2 Tage nach Denervation. Dieser Effekt ist der Tab. 2 deshalb nicht ohne weiteres anzusehen, weil die Gewichtsdifferenz zwischen den Eiweißpfoten zwar negativ, aber geringfügig ist. Ihre Bedeutung wird erst dadurch offenbar, daß ohne entzündlichen Reizstoff die Pfotendifferenz positiv ist, und zwar im Durchschnitt um 45 mg. Wenn man die Pfotenveränderung durch alleinige Denervierung nicht berücksichtigt, so kann einem diese ödemmindernde Wirkung einer frischen Denervierung leicht dadurch entgehen, daß sich Eiweißödemminderung und Denervierungshyperämie gegeneinander auswirken und im Endeffekt weitgehend aufheben, wodurch eine scheinbar normale Entzündungsreaktion auch der denervierten Pfote vorgetäuscht wird.

Zu einer ähnlichen Umkehr des Prima-vista-Ergebnisses führt die quantitative Betrachtung der Ödemgröße am 28. Tage nach der Denervierung. Hier erweist sich die negative Differenz der Eiweißpfoten erklärbar einesteils durch die Gewichtsdifferenz der nicht entzündlich veränderten Pfoten sowie andernteils durch den diesem Gewebsschwund entsprechenden geringeren Ödemwert. Die noch verbleibende Differenz von + 8,8 mg fällt gegenüber der Streuung von ± 13,3 mg nicht ins Gewicht. Die quantitative Auswertung führt daher folgerichtig zu dem Schluß, daß die Denervierung auf den eigentlichen Entzündungsvorgang selbst ohne Einfluß ist.

Am 8. Tage nach Nervendurchschneidung sind weder bei den Eiweiß- noch bei den Kochsalzpfoten wesentliche Gewichtsdifferenzen vorhanden, so daß sich zu diesem Zeitpunkt der Nerveneinfluß von vornherein als unwesentlich erweist.

Auffallend ist der Befund nach 14 Tagen; zwar wird auch hier der negativen Differenz zwischen den Eiweißpfoten ein Teil ihrer Beweiskraft für die mindernde Wirkung der Denervierung auf das Entzündungsgeschehen genommen. Von den 98,2 mg Gewichtsdifferenz lassen sich 21,8 mg durch den Gewebsschwund und 10,5 mg durch die diesem Schwund entsprechende Ödemgröße erklären. Es verbleibt jedoch eine sonst nicht erklärbare Differenz von 65,9 mg, die angesichts einer Streuung von ± 15,9 mg keinesfalls durch Zufall befriedigend erklärt werden kann.

5. Erörterung der Befunde

Es ist interessant, daß bei alleiniger Berücksichtigung der Ergebnisse mit eiweißinjizierten Rattenpfoten sich die Befunde früherer Autoren zu bestätigen scheinen. In der Tat bedeuten die Differenzen der Gewichte eiweißinjizierter Rattenpfoten im Prinzip nur den Vergleich einer Entzündungsreaktion im innervierten und denervierten Gebiet. Dies wurde aber von zahlreichen oben erwähnten Autoren — wenn auch nicht exakt messend, sondern grob qualitativ abschätzend — untersucht. Der Übergang von der grob qualitativen Schätzung zur exakten Messung führt also im Prinzip zu übereinstimmenden Befunden.

Die Deutung dieser Befunde erleidet jedoch eine nicht unerhebliche Korrektur dadurch, daß die quantitative Methode des Rattenpfotenwägens nicht nur die entzündliche Exsudation im Eiweißversuch zu erfassen gestattet, sondern hiervon die gewebliche Reaktion auf die Denervierung allein quantitativ abzuspalten ermöglicht. Dadurch wird am 2. bzw. 28. Tage nach der Nervendurchtrennung eine Korrektur bei der Deutung der gefundenen Entzündungsreaktionen notwendig, die folgerichtig zu einer Umkehr in der Schlußfolgerung führt. Während auf Grund der übereinstimmenden Untersuchungen von *Shimura* [10], *Bruce* [15], *Breslauer* [17], *Groll* [18] kein Einfluß einer frischen Denervierung auf die Entzündung angenommen wurde — wohl aber eine Minderung und langsameres Anlaufen von Entzündungsreaktionen nach Nervendegenerationen —, so führen unsere quantitativen Versuche gerade zu dem entgegengesetzten Ergebnis: Bremsung der Entzündung kurze Zeit nach Nervendurchtrennung, keinerlei Einfluß auf die Entzündung nach Nervendegeneration. Jedoch ist zu bemerken, daß von dem komplexen Entzündungsvorgang unserer Messung lediglich die Exsudation ins Gewebe zugänglich war, d. h. die vermehrte Durchblutung bzw. Durchsaftung. Die Minderung des Rattenpfotenödems kurze Zeit nach der Ischiadicotomie erklärt sich zwanglos durch die einsetzende Denervierungshyperämie; dadurch wird die Ausgangslage des Gewebes so verschoben, daß sich eine zusätzliche entzündliche Exsudation offenbar nur in geringerem Umfange an dem Kriterium der Gewichtszunahme auswirken kann.

8 und 28 Tage nach Ischiadicotomie ist der Entzündungsablauf nicht verändert, was in guter Übereinstimmung zu den sehr kritischen Untersuchungen von *Shimura* [10] steht, der den Einfluß des Nervensystems als geringfügig befand.

Auffallend und weiterer Untersuchungen wert ist die Minderung des Rattenpfotenödems 14 Tage nach der Denervierung. Hierfür gibt es in der bisherigen Literatur keine Analogie, zumal dieser Befund sich bei den früheren Untersuchungsmethoden nicht gegenüber den Verhältnissen nach 8 Tagen und 4 Wochen abheben konnte. Man könnte geneigt sein, die Ödemminderung nach 14 Tagen darauf zu beziehen, daß zu diesem Zeitpunkt die Nervendegeneration zwar sehr weit fortgeschritten, aber noch nicht vollständig ist. *Setterfield* und *Sutton* [44] untersuchten beim Ischiasnerv von Ratten mit polarisiertem Licht die Wallersche Degeneration. Sie fan-

den Art und Tempo der Degeneration in den einzelnen Nervenfasern verschieden und vollständige Degeneration erst nach 15 bis 16 Tagen. Das Erhaltensein nur einzelner Nervenfasern 14 Tage nach Ischiadicusresektion bei Degeneration der Masse der Fasern könnte die abnorme Ödemminderung vielleicht verständlich machen.

Zu berücksichtigen ist ferner, daß mit der benutzten Technik der Ödemmessung nur eine Momentaufnahme 2 Stunden nach Applikation des Entzündungsreizes gemacht wurde. Es bedarf daher ergänzender Untersuchungen über etwaige Änderungen des zeitlichen Ablaufes des Rattenpfotenödems nach Nervendurchschneidung. Immerhin möchten wir die bisherigen Befunde zur Diskussion stellen, da sie einesteils eine gewisse Korrektur bisheriger Vorstellungen über den Einfluß des Nervensystems auf Entzündungsvorgänge veranlassen, zum anderen aber auch gewisse Widersprüche in den experimentellen Ergebnissen früherer Untersucher erklären könnten.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß bei größenordnungsmäßigem Vergleich der Denervierung und der Novocaininfiltration letztere von ungleich größerem Einfluß ist. Allein auf Grund dieses quantitativen Unterschiedes läßt sich die inzwischen mehrfach widerlegte Theorie von *Spiess* [13] ad absurdum führen, daß es die Ausschaltung des Schmerzes sei, welche die Entzündungsvorgänge hemmt. Wir wissen heute, daß Anästhesie und Hemmung von Entzündungsvorgängen in diesem Zusammenhang nicht subordiniert, sondern koordiniert sind. Die membranabdichtende Wirkung der Lokalanästhetica verhindert unter Blockierung der Kaliumabgabe den Grundprozeß der Erregung und der Erregungsleitung (vgl. *Hardt* und *Fleckenstein* [45], *Eichholtz* und *Hoppe* [46], *Fleckenstein* [47]) wie auch den Grundprozeß der Gewebsentzündung. Diese grenzflächenstabilisierende Wirkung führt sowohl zur Anästhesie als auch zur Hemmung entzündlicher Exsudationen.

Zusammenfassung

1. Frühere grob qualitative Untersuchungen über Entzündungsabläufe im denervierten Gewebe hatten zu widersprechenden Auslegungen geführt oder den Einfluß des Nervensystems als geringfügig erkannt. Deshalb sollte quantitative Messung der entzündlichen Exsudation am Eiweißödem der Rattenpfote die Größe des nervalen Einflusses zahlenmäßig belegen.

2. Örtliche Infiltration der Rattenpfote mit 1,3%iger Novocainlösung führt zu einer zirka 25%igen Minderung des Ödems.

3. Nach einseitiger Ischiadicotomie und beidseitiger Eiweißinjektion ist die denervierte Pfote nach 14 Tagen und 4 Wochen wesentlich leichter als die Kontrollpfote. Dies entspricht alten Befunden über Entzündungsminderung im denervierten Gebiet nach eingetretener Nervendegeneration.

4. Durch Bestimmung der Pfotengröße ohne Eiweißinjektion ergibt sich die Möglichkeit, den Einfluß der Nervendurchschneidung allein ohne superponierte entzündliche Exsudation quantitativ zu erfassen.

5. Berücksichtigt man diesen Einfluß als Korrekturglied beim Vergleich der Ödemgröße von denervierter und innervierter Pfote, so ergeben sich zu bisherigen Untersuchern gegensätzliche Ergebnisse: Entzündungshemmung 2 Tage nach Ischiadicotomie, kein Einfluß nach eingetretener Nervendegeneration.

Summary

1. Earlier investigations by rough qualitative analysis of inflammatory processes in enervated tissue had led to contradictory interpretations or had indicated that the influence of the nervous system was merely slight. Therefore we undertook an exact quantitative analysis of the inflammatory exsudation in the edema produced by injection of egg-white in the paw of a rat in order to give statistical proof of the extent of the nervous influence.

2. Local infiltration of the paw with a 1,3% novocaine solution resulted in a decrease of the edema by approximately 25%.

3. After unilateral division of the sciatic nerve and bilateral egg-white injection, the enervated paw was, after 14 days and 4 weeks, considerably lighter than the controlled paw. This corresponds with earlier results about the decrease of inflammation in the enervated area after nervous degeneration has taken place.

4. After measuring the size of the paw without egg-white injection it was possible to give a quantitative analysis of the influence of the division of the nerve, without superimposed inflammatory exsudation.

5. If the above influence is taken into consideration as a correcting factor in the comparison of the amount of the edema in the enervated and innervated paw, our results, in contrast to those of earlier investigators, showed that the inflammation could be checked two days after the division of the sciatic nerve, but could not be influenced after nervous degeneration had taken place.

Literatur

1. *Brücke, E. W. v.*, zit. nach *F. v. Recklinghausen*, in dessen Hdb. der Allg. Path. des Kreislaufs und der Ernährung, S. 210. Stuttgart, 1883. Zit. nach *S. I. Frankstein*, Arch. biol. nauk Moskau *49* (1938), 183. — 2. *Henle, J.*, Hdb. der rationellen Path., 3. Aufl., S. 244. Braunschweig, 1855. — 3. *Snellen, H. S.*, Arch. Holländ. Beitr. z. Natur- und Heilkunde von Donders und Berlin *1* (1857), 219. — 4. *Traube, L. T.*, Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie (1. Bd.: Experimentelle Untersuchungen. 2. Bd.: Klinische Arbeiten). Berlin, Hirschwald, 1871. — 5. *Magendie, F. M.*, zit. nach *F. v. Recklinghausen*, Hdb. der Allg. Path. des Kreislaufs und der Ernährung, S. XXV und S. 235. Stuttgart, 1883. — 6. *Meissner, G. M.*, zit. nach *F. v. Recklinghausen*, Hdb. der Allg. Path. des Kreislaufs und der Ernährung, S. XXV und S. 236. Stuttgart, 1883. — 7. *Schiff, M. S.*, Untersuchungen zur Physiologie des Nervensystems mit Berücksichtigung der Pathologie. Frankfurt, 1855. Zit. nach *M. Lapinsky*, Dtsch. Z. Nervenhk. *16* (1900), 240. — 8. *Cohnheim, J.*, Neue Untersuchungen über die Entzündung. Berlin, 1873. — 9. *Samuel, S. S.*, Virchows Arch. *40* (1867), 213; *113* (1888), 272. Der Entzündungsprozeß. Leipzig, 1873. — 10. *Shimura, K.*, Virchows Arch. *251* (1924), 160. — 11. *Goltz, Fr.*, und *J. R. Ewald*, Arch. ges. Physiol. *63* (1896), 362. — 12. *Frankstein, S. I.*, Arch. biol. nauk. Moskau *49* (1938), 183. — 13. *Spiess, G.*, Münch. med. Wschr. *1* (1906), 345. — 14. *Ricker, G.*, und *P. Regedanz*, Virchows Arch. *231* (1921), 1. — 15. *Bruce, A. N.*, Arch. exper. Path. (D.) *63* (1910), 424. — 16. *Januschke, H.*, Wien. klin. Wschr. *XXVI* (1913), 869. — 17. *Breslauer, F.*, Dtsch. Z. Chir. *150* (1919), 50. Zbl. Chir. *46* (1919), 723. — 18. *Groll, H.*, Münch. med. Wschr. (1921), 869. Beitr. path. Anat. *70* (1922), 20. — 19. *Török, L.*, Acta derm.-vener. (Schwd.) *4* (1923), 22. — 20. *Nakamura, M.*, und *H. Takahashi*, Tôhoku J. exper. Med. (Jap.) *5* (1924), 288. Ref. *Guttmann*, Zbl. Neur. *41* (1925), 143. — 21. *Kästner, H.*, Z. exper. Med. *43* (1924), 479. — 22. *Althoff, H.*, Die therapeutische Novocainanwendung in der inneren Medizin, S. 110 und 112. Dresden und Leipzig, 1947. —

23. *Lauer, N.*, Med. Z. Akad. Nauk. URSR 9 (1939), 29 (franz. Zusammenfassung, S. 37). Ref. Zbl. Neur. *97* (1940), 18. — 24. *Bier, A.*, Hyperämie als Heilmittel, S 22. Leipzig, 1903. — 25. *Hoffheinz, S.*, Arch. klin. Chir. *164* (1931), 750. — 26. *Halter, K.*, Arch. Derm. (D.) *181* (1941), 593. — 27. *Ohno, Y.*, Beitr. path. Anat. *72* (1924), 722. — 28. *Illig, L.*, Klin. Wschr. (1953), 366 und 1098. Verh. dtsch. Ges. Path., 37. Tagg. (1953), 371. — 29. *Wyropajew, D. N.*, Virchows Arch. *295* (1935), 65. — 30. *Lasowsky, J. M., D. N. Wyropajew* und *Jurmann*, Virchows Arch. *295* (1935), 334. — 31. *Lasowsky, J. M.*, und *D. N. Wyropajew*, Ref. von *Gaupp jun.*, Zbl. Neur. *90* (1938), 533. — 32. *Kaiserling, H.*, Virchows Arch. *299* (1937), 253; *301* (1938), 111. Dtsch. med. Wschr. *63* (1937), 469. — *Kaiserling, H.*, und *Mathies*, Virchows Arch. *295* (1935), 458. — 33. *Speransky, A. D.*, Grundlagen der Theorie der Medizin. Verlag Saenger, Berlin, 1950. — 34. *Samuel, S. S.*, Virchows Arch. *121* (1890), 273 und 396; *127* (1892), 467; *116* (1891), 81. — 35. *Bickhardt, R.*, und *H. J. Heite*, Arch. exper. Path. (D.) *221* (1954), 393. — 36. *Gross, F.*, Schweiz. med. Wschr. (1950), 697. — 37. *Heilmeyer, L., J. Frey* und *R. Fischer*, Arch. exper. Path. (D.) *213* (1951), 387. — 38. *Klein, H.*, Klin. Wschr. (1951), 548. — 39. *Wilhelmi, G.*, und *R. Domenjoz*, Arzneimittelforsch. *1* (1951), 151. — 40. *Küchle, H. J.*, und *H. Wegener*, Z. exper. Med. *118* (1952), 136. — 41. *Bludau, W.*, und *H. J. Heite*, Arzneimittelforsch. *4* (1954), 639. — 42. *Brecht, K.*, Z. exper. Med. *113* (1944), 579. — 43. *Gebelein, H.*, und *H. J. Heite*, Statistische Urteilsbildung, S. 68. Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1951. — 44. *Setterfield, H. E.*, und *T. S. Sutton*, Anat. Rec. (Am.) *61* (1935), 397. — 45. *Hardt, A.*, und *A. Fleckenstein*, Arch. exper. Path. (D.) *207* (1949), 39. — 46. *Eichholtz, F.*, und *G. Hoppe*, Arch. exper. Path. (D.) *173* (1933), 687. — 47. *Fleckenstein, A.*, Die periphere Schmerzauslösung und Schmerzausschaltung. Frankfurt/Main, 1950. — 48. *Frick, E.*, Dtsch. Zschr. Nervenhk. *160* (1949), 237—250. — 49. *Weber, H. W.*, Verh. Dtsch. Ges. Path. *37* (1954), 322. — 50. *Friedemann* und *Elkeles*, Z. exper. Med. *74* (1930), 293. — 51. *Schittenhelm, A.*, Dtsch. Arch. klin. Med. *192* (1949), 196. — 52. *Randerath, E.*, Münch. med. Wschr. *97*, Nr. 3 (1955), 68.

Anschrift des Verfassers: Priv.-Doz. Dr. *H. J. Heite*, Hautklinik der Philipps-Universität, Marburg/Lahn.

Introduction à l'étude du syndrome hypothalamique. Notions succintes de physiologie

Par

Jean Weill
Médecin des Hôpitaux de Paris

et

Madame J. Bernfeld
Médecin attaché à l'Hôpital Bretonneau

Avec 2 Figures

Ce «cerveau végétatif» est une masse de substance grise, située dans le plancher du 3ème ventricule, et dans laquelle sont différenciés des *noyaux formés de neurones de type «végétatif»*. Certains, dits magnocellulaires, ont une structure secrétoire et seraient, pour la plupart des auteurs, le lieu d'une secrétion endocrine propre *(glande diencéphalique de Scharrer)*. «Là, dans l'hypothalamus, dans cette zone médiane et archaïque que pourrait cacher l'ongle du pouce, se trouve le ressort essentiel de la vie instinctive, végétative, émotionelle, que l'homme s'est efforcé de recouvrir d'un cortex d'inhibition» *(Cushing)*.

L'hypothalamus, en effet, est un centre de régulation et de coordination, à la fois réçepteur d'informations (au sens de la cybernétique) et émetteur de messages. Les informations arrivent par des voies nerveuses ou humorales. L'hypothalamus répond presque automatiquement par un clavier de réactions qui ajustent ses diverses régulations.

Parmi ces régulations, certaines sont bien connues, telles que celles des métabolismes hydrique et glucidique, celles du sommeil, de la température, de certaines secrétions endocrines. D'autres sont encore l'objet de recherches, par exemple celles qui concernent la morphogenèse. Les relations hypothalamo-corticales et les fonctions psychiques sont de connaissance plus nouvelle, essentiellement basées sur l'étude de l'électro-encéphalogramme et sur les interventions neuro-chirurgicales.

Pour des raisons de commodité didactique et clinique, et sans ignorer le caractère schématique de notre classification, nous avons groupé les diverses fonctions hypothalamiques en cinq ordres: endocriniennes, métaboliques, tissulaires, végétatives et psychiques. Nous allons très brièvement les résumer.

A. Les Fonctions Hypothalamiques

Il est impossible, dans ces quelques pages, de citer les expériences et les recherches anatomo-cliniques qui ont permis d'approfondir ces diverses fonctions. Nous nous contenterons donc ici, de les énumérer, priant le lecteur de se reporter, pour le détail, à notre ouvrage «Le syndrome Hypothalamique» *.

* I vol; Masson et Co. édit. Paris, 1954.

1. Action sur le système endocrinien

Elle est connue depuis les travaux de *Camus* et *Roussy* qui constatèrent, en 1912, à la suite de lésions diencéphaliques, des troubles glandulaires analogues à ceux que provoque une lésion hypophysaire. On peut, en effet, déterminer par une destruction ou une excitation hypothalamique, diverses manifestations de la sphère génitale, thyroïdienne, surrénale, qui permettent de conclure à une régulation, par l'hypothalamus, des glandes endocrines périphériques. Cette régulation emprunte, dans la majorité des cas, l'intermédiaire hypophysaire. Elle semble aussi s'exercer en modifiant la réceptivité des tissus aux hormones.

De nombreux arguments anatomo-cliniques et expérimentaux permettent d'envisager le rôle du diencéphale dans le déclenchement des phénomènes pubertaires, dans le fonctionnement cyclique des gonades, dans l'ovulation, la grossesse et la lactation. L'existence d'un ou deux centres thyréotropes agissant sur la secrétion de la thyréostimuline et sur la croissance des cellules thyroïdiennes a été expérimentalement prouvée. L'hypothalamus intervient dans la régulation cortico-surrénale par son action sur la secrétion de cortico-stimuline. Son action sur la secrétion de base est liée probablement au taux des stéroides cortico-surrénaux circulant dans l'organisme. Son rôle dans la décharge d'A. C. T. H. à la suite d'un «stress» émotionnel ou sensitif est actuellement bien établi.

Ainsi, la notion *d'hypothalamus, centre de régulation endocrinienne* doit venir remplacer celle de *«l'hypophyse, glande maîtresse de l'organisme»*.

Cette notion ne dépossède pas l'hypophyse de son importance ni de ses fonctions, mais lui assigne une place d'intermédiaire et non plus d'organe de commande. C'est grâce à l'hypothalamus que l'hypophyse et les glandes endocrines qui en dépendent peuvent s'intégrer dans l'économie générale de l'organisme soumis lui même sans arrêt à des variations, tant internes qu'externes.

2. Régulation des métabolismes

a) Métabolisme de l'eau:

On sait, depuis les travaux de *Fischer*, *Ingram* et *Ranson*, que le diabète insipide peut être obtenu par la destruction, en un point quelconque, du système formé par les *noyaux supra-optiques*, les *faisceaux supra-optico-hypophysaire* et le *lobe postérieur de l'hypophyse*. A l'opposé, l'excitation électrique directe de ce faisceau provoque une inhibition de la diurèse analogue à celle que l'on obtient par l'injection intra-veineuse de post-hypophyse.

La source principale d'hormone anti-diurétique est le lobe postérieur de l'hypophyse; mais il semble bien que celle-ci soit également secrétée par les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires constitués de cellules d'aspect secrétoire, dites magno-cellulaires. Pour *Verney*, il existe dans ces cellules des *«osmo-récepteurs»* sensibles aux variations de la pression osmotique, et qui règlent la secrétion de cette hormone anti-diurétique.

b) Métabolisme des glucides:

Nous avons étudié, dans un article de cette revue* le rôle du diencéphale dans le métabolisme des glucides. Nous y avons discuté l'existence de *centres glyco-régulateurs hypothalamiques* localisés, pour certains, dans les noyaux para-ventriculaires. Nous avons montré que l'hypothalamus intervient surtout dans le métabolisme des glucides en coordonant et en intégrant les diverses fonctions qui contribuent à la régulation de ce métabolisme.

Par les voies neuro-végétatives, l'hypothalamus agit sur la médullo-surrénale (d'où secrétion d'adrénaline) et sur le pancréas (d'où secrétion d'insuline). Par les voies hypothalamo-hypophysaires, il règle la secrétion des hormones contra-insuline (hormone somatotrope et A. C. T. H.). Enfin il est probable que le diencéphale agit également à l'échelon périphérique sur la consommation tissulaire des glucides.

c) Métabolisme des lipides:

Comme pour le métabolisme hydro-carboné, l'hypothalamus agit surtout par des processus d'intégration et de coordination: régulation des hormones qui interviennent dans ce métabolisme (insuline, et cortico-surrénale); action surtout sur la cellule adipeuse, pour en régler le tonus, la faculté de se charger ou de se décharger en graisse, le dynamisme des molécules lipidiques**.

3. Action tissulaire

Nous avons réuni sous ce titre des faits disparates mais qui, tous, témoignent de l'action trophique générale du diencéphale. C'est dans cette fonction que s'inscrit le rôle si important de l'hypothalamus dans la *réceptivité des tissus aux hormones.*

C'est également dans cette fonction que nous avons inclu son *rôle morphogénétique*, suggéré par des faits anatomo-cliniques et experimentaux qui permettent de considérer cette région comme un centre inducteur embryonnaire.

4. Action végétative

a) Action sur les viscères:

Le rôle de l'hypothalamus dans la régulation neuro-végétative des viscères a été démontré par de nombreux auteurs:

Un centre sympathique, coïncidant avec *la zone ergotrope de Hess* se situe dans la région latéro-postérieure; plus en avant serait un centre parasympathique. Cette localisation stricte parait cependant trop schématique, puisqu'on a pu obtenir des effets inverses par excitation de la même région avec des courants de fréquence différente.

* Acta neuroveget. IX, 1—4 (1954), 178—190.

** Voir à ce sujet notre étude: in Sem. des Hôp. de Paris, 91, 10, 12, 1951.

b) Thermo-régulation:

On sait depuis longtemps que l'hypothalamus est indispensable au maintien de la température centrale chez les homéothermes. Des centres plus précis de déperdition calorique, de conservation de la chaleur et de prévention de la déperdition calorique, ont été localisés dans la région préoptique, la région du tuber et la zone postérieure.

c) Régulation des ingestions alimentaires et liquidiennes:

Les expériences bien connues de *Hetherington* et *Ranson*, de *Brobeck*, *Teperman* et *Long*, prouvent l'existence, dans le noyau ventro-médian, d'un centre de la satiété alimentaire, dont la destruction provoque une hyperphagie considérable et immédiate. Un *centre de la faim* a été localisé par *Anaud* et *Brobeck* dans une aire latérale au noyau ventro-médian: sa destruction amène une anorexie qui l'emporte sur la boulimie chez l'animal rendu au préalable hyperphagique.

Ces deux centres hypothalamiques règlent les ingestions alimentaires indispensables aux processus vitaux; dans les conditions normales ils sont dominés par un mécanisme cortical discriminatif qui disparait lorsqu'une lésion hypothalamique rompt le contrôle calorique. Les ingestions de liquide sont également controlées, en partie, par un double mécanisme hypothalamique: l'existence d'un centre de la soif semble démontrée par l'expérimentation et par la neuro-chirurgie; d'autre part la pression osmotique des liquides interstitiels agit directement sur les osmo-récepteurs hypothalamiques, et contribue à la régulation des ingestions liquidiennes.

d) Régulation de la fonction de vigilence:

Le siège de la conscience, pris au sens de «vigilence» a été localisé par de nombreux auteurs dans le diencéphale, sur de récentes constations cliniques, anatomiques et expérimentales. Le sommeil, que l'on fait entrer dans ce cadre est sous la dépendance de la région hypothalamique postérieure, mamillaire et péri-mamillaire. Les théories actuelles intègrent cette région dans le *système réticulé ascendant* qui maintient l'activité électrique du cortex. Le centre de régulation du sommeil apparaît donc comme un centre «de maintien de la veille» et non de l'endormissement.

L'action de l'hypothalamus sur l'activité électrique du cortex est connue depuis peu et son intêret clinique nous parait évident: des lésions de l'hypothalamus postérieur provoquent des modifications de l'E. E. G. analogues à celles du sommeil, avec des «pointes-ondes». La stimulation de cette région entraine une abolition des décharges synchrones et l'introduction d'ondes rapides de bas voltage. Nous ne pouvons développer ici tous ces faits qui étayent la notion particulièrement importante de régulation, par l'hypothalamus, de l'activité corticale.

5. Régulation du psychisme sous cortical

Le contrôle par l'hypothalamus de certains phénomènes psychiques, entrevu depuis le début de ce siècle, a été confirmé par l'expérimentation psycho-physiologique. On peut attribuer au diencéphale un rôle précis dans

l'activité et dans divers comportements tels l'instinct sexuel et les comportements motivés (faim, soif). Des lésions ou des excitations hypothalamiques faites sur l'animal ou sur l'homme peuvent troubler l'expression émotionnelle, et reproduire des symptomes proches de certaines maladies mentales, manie, mélancolie, hébéphrénie. Les explorations neuro-chirurgicales plus hardies ont, en outre, montré que des lésions très localisées provoquent des psy-

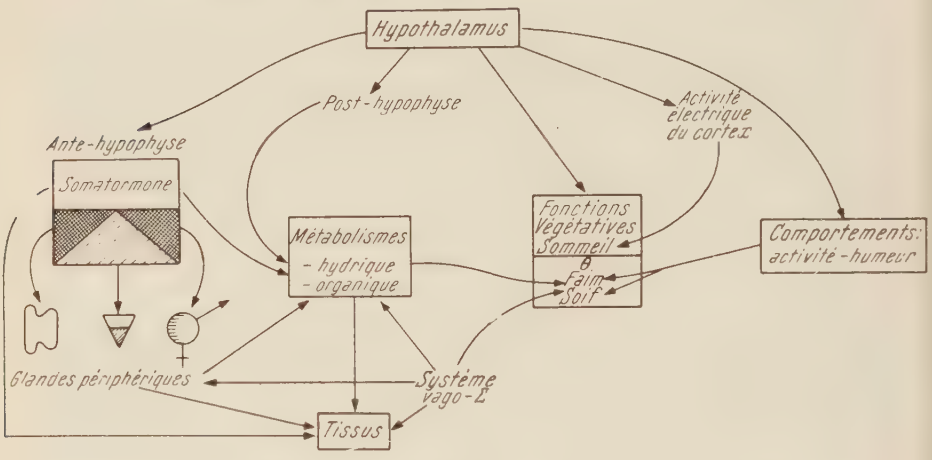


Fig. 1

choses, dont l'origine, jusqu'à présent, semblait inconnue. On peut résumer ainsi très succintement les fonctions psychiques de l'hypothalamus:

1. Régulation de l'activité somatique et psychique.
2. Régulation des instincts.
3. Régulation de l'humeur.

A ces trois fonctions fondamentales, on peut ajouter la fonction mnésique que *De Morsier* et *Penfield* estiment réglée, en partie, par le diencéphale.

Le tabl. 1 résume les diverses coordinations et les intégrations qu'opère l'hypothalamus.

B. La Régulation de l'Hypothalamus

De riches connexions l'unissent aux organes des sens et aux autres régions nerveuses, expliquant la complexité des réactions et des interactions physiologiques. Les voies cortico-hypothalamiques et en particulier les voies fronto-hypothalamiques, avec leur relai thalamique, sont à double sens, afférentes ou éfférentes: il existe des fibres olfactivo-hypothalamiques et optico-hypothalamiques directes et indirectes.

Ces connexions nerveuses permettent aux divers *stimuli provenant des organes des sens ou du cortex* d'agir sur l'hypothalamus, celui ci est ainsi l'intermédiaire entre les influx optiques, olfactifs, sensitifs ou corticaux et leur répercussion glandulaire (réflexes neuro-glandulaires) ou métaboliques (action de la lumière sur le métabolisme hydrique, par exemple).

Les modifications du milieu interne agissent également sur l'hypothalamus: les *variations physiques*, en particulier celles de la pression osmotique et de la température sanguine; les *variations humorales* (glycémie, «hormone de la faim», modifications hormonales).

Enfin, toute agression psychique, traumatique, infectieuse, toxique, tout «*stress*», agit sur l'hypothalamus, probablement par l'intermédiaire de

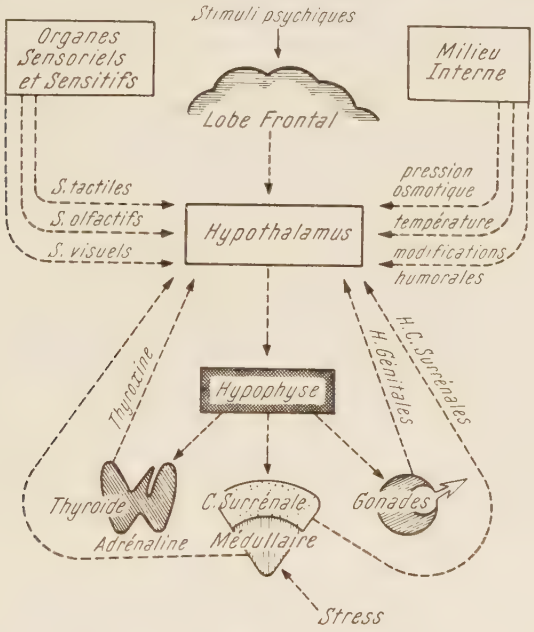


Fig. 2

l'adrénaline, et va déclencher la série des réactions bien connues depuis les travaux de *Selye*.

En résumé, l'hypothalamus est soumis d'une façon permanente à un certain nombre de stimuli schématisés sur le tabl. 2. Si du point de vue physiologique, tous ces stimuli ont une importance capitale, en clinique, trois d'entre eux sont particulièrement intéressants à étudier, car on les retrouve avec une fréquence considérable à la base des syndromes hypothalamiques fonctionnels: les stimuli corticaux, hormonaux, et ceux qui surviennent à la suite d'un stress.

1. Stimuli corticaux

a) Stimuli inhibiteurs.

Par l'expérience, et par la clinique on a montré que le cortex exerce une inhibition sur les processus de base hypothalamiques. Chez l'animal décortiqué, l'hyperexcitabilité diencéphalique se traduit par le comportement très spécial de «sham rage» (agitation extrême, signes d'excitation diffuse

du sympathique). Ce comportement, qui disparait par ablation du diencéphale, a pu être reproduit par une excitation hypothalamique.

L'inhibition corticale sur les processus émotionnels, sur le centre vigil et sur certains centres végétatifs, existe surtout chez les animaux supérieurs et chez l'homme où elle est très variable suivant les individus. L'éducation, la vie sociale, l'apprentissage augmentent ces stimuli inhibiteurs et relèguent l'hypothalamus à l'arrière plan pour certaines de ses fonctions (comportements, faim, instinct sexuel).

b) Stimuli excitants:

Ils ont surtout été étudiés à la suite de la connaissance des syndromes psycho-somatiques. Rappelons que, du point de vue physiologique, les réflexes neuro-endocriniens n'ont pas seulement pour point de départ un excitant sensoriel, mais aussi la corticalisation de cette excitation: dans l'ovulation post-coïtale, par exemple, intervient, outre les stimulations tactiles, sensitives, olfactives, la présence même du partenaire, réelle ou apparente, et qui entraine une association psychique.

Or, on connait le rôle indispensable de l'hypothalamus dans ces réflexes puisque la section de la tige pituitaire les supprime. Par ailleurs, quelques rares tracés de l'activité électrique hypothalamique (hypothalamogramme) ont montré leur activation par des stimuli psychiques tels que des jets d'air projetés sur des chats, ou la mise en présence de chats et de chiens.

L'action des stimuli corticaux repose sur des bases anatomiques bien définies: les fibres fronto-hypothalamiques, afférentes à l'hypothalamus, ont été décrites par *Ward* et *McCulloch*, la direction de l'influx étant prouvée par la démyélinisation après lobectomie (*Meyer* et *Le Gros-Clarke*).

2. Stimuli hormonaux

On connait depuis longtemps, comme action hormonale sur le système nerveux, celle de la *colloide hypophysaire* qui, d'après la théorie de la neurocrinie, est transportée le long de la tige pituitaire jusqu'à l'hypothalamus. L'imprégnation du système nerveux par les *hormones génitales*, était également un fait connu; cette érotisation, d'autant plus importante que l'on s'élève dans l'échelle animale, conditionne le comportement sexuel.

Plus récemment a été démontré l'action des hormones des *glandes périphériques* sur l'hypothalamus. Cette action directe des modifications hormonales sur l'hypothalamus est, actuellement, considérée comme l'un des points essentiels du jeu normal des régulations endocriniennes; elle est établie par les expériences qui séparent l'hypophyse de ses connections diencéphaliques, soit par section de la tige pituitaire, soit par greffe de l'hypophyse dans la chambre antérieure de l'oeil. Rappelons que, d'après l'opinion classique, les hormones des glandes périphériques agissent directement sur l'hypophyse, l'excitant par de petites, et la freinant par de fortes doses. Ce schéma des corrélations entre hypophyse et glandes périphériques reposait en partie sur les réactions cellulaires de la pituitaire, secondaires aux modifications des secrétions périphériques: cellules de castration, de

thyroïdectomie, cellules des *Crooks* dans les hypercorticismes surrénaux: hypertrophie, et même adénomes hypophysaires, par certaines doses d'oestrogènes.

Or aucune de ces réactions n'apparait lorsque l'hypophyse est séparée de ses connexions hypothalamiques. De même, le balançement hormonal qui provoque le cycle menstruel ne se produit pas lorsque l'hypophyse est greffée. On peut obtenir, dans ces conditions, un oestrus permanent, mais la secrétion de lutéotrophine qui suit habituellement l'oestrus et qui est déclenchée par l'action des oestrogènes circulants ne se produit plus. L'hypophyse seule ne suffit donc pas et l'intermédiaire nécessaire, sur lequel agissent les oestrogènes, est l'hypothalamus.

Un autre argument de l'action des hormones sur l'hypothalamus est l'effet que provoque leur administration tant sur la cytologie des noyaux hypothalamiques (oestrogènes) que sur le fonctionnement de cette région; on connait bien, par exemple, l'action de la cortisone sur la faim et sur le comportement, l'effet soporifique de certains stéroides, et l'action de la progestérone et de la folliculine sur les centres thermo-régulateurs.

Enfin, la concentration locale de certaines hormones (thyroxine) dans les noyaux hypothalamiques, suggère également une action directe des hormones sur ces centres nerveux.

3. Le Stress

Tout agent infectieux, traumatique ou toxique peut atteindre l'hypothalamus par deux processus: l'un, organique, qui détermine une lésion directe de la région, l'autre, fonctionnel qui déclenche la série de réactions du stress.

On sait que l'organisme répond à toutes les variétés de stimuli par une secrétion d'adrénaline qui semble être un agent important dans la décharge de cortico-stimuline. Cette dernière est jaugée par la chute des éosinophiles du sang, ou par la décharge de cholestérol et d'acide ascorbique de la cortico-surrénale.

Le mode d'action de l'adrénaline est encore discuté: effet direct ou réduction du taux des corticostéroides sanguins, déclenchant secondairement la secrétion d'A. C. T. H.

La réaction cortico-surrénale après un stress émotif ou sensitif nécessite des connexions hypothalamus-hypophyse intactes: en effet, une lésion hypothalamique, la section de la tige pituitaire ou la greffe de l'hypophyse dans la chambre antérieure de l'oeil, empêchent la chute des éosinophiles consécutive au stress émotionnel ou chirurgical. Par contre l'hypothalamus n'est pas indispensable à la réaction cortico-surrénale d'un stress indifférencié, tel que le froid. Ceci ne signifie d'ailleurs pas que, dans les conditions normales l'hypothalamus n'intervienne pas, même avec ce stimulus. Cependant, nous verrons qu'en clinique les agents stressant les plus perturbateurs de l'hypothalamus sont les stimuli émotionnels, infectieux et chirurgicaux.

Sous les influences que nous venons d'énumérer, l'hypothalamus va ajuster ses régulations. Il serait faux de croire que chaque fonction est réglée

par le stimulus correspondant et que la régulation endocrinienne, par exemple ne dépende que des incitations provenant des glandes périphériques. L'hypothalamus est, avant tout, un centre d'intégration et de coordination: chaque stimulus se répercute sur toute les fonctions, d'une façon plus ou moins importante suivant celle que l'on considère. Dans le cadre d'une même régulation chaque stimulus peut agir sur des points variés: ainsi les hormones sexuelles ne réagissent pas seulement sur la secrétion des stimulines gonadiques mais sur toutes les stimulines et sur l'hormone somatotrope.

Résumé

En conclusion, on peut schématiser la physiologie hypothalamique en un double système:

1. *Un système fermé homéostatique:* les influx provenant du milieu interne agissent sur l'hypothalamus qui règle en retour ce milieu. Chaque élément physique ou chimique interne est réglé:

d'une part par ses propres variations,
d'autre part, par la variation des autres éléments.

2. Sur ce système fermé, viennent agir des *influx extérieurs* captés par le cortex, les organes des sens, sous forme de messages transmis au milieu interne par l'hypothalamus.

Celui-ci apparaît ainsi comme l'un des intermédiaires principaux entre le monde extérieur et le milieu interne.

Zusammenfassung

Abschließend kann die hypothalamische Physiologie in ein doppeltes System eingeordnet werden:

1. In ein geschlossenes homoeostatisches System: die aus dem internen Milieu herrührenden Einflüsse wirken auf den Hypothalamus, der seinerseits dieses Milieu regelt. Jeder physikalische oder chemische Einfluß wird geregelt:

einesteils durch seine eigenen Veränderungen,
andernteils durch die Veränderungen der anderen Elemente.

2. Auf dieses geschlossene System wirken sich äußere vom Cortex, von den Sinnesorganen aufgenommene Reize in Form von Botschaften aus, die dem internen Milieu durch den Hypothalamus zugeleitet werden.

Dieser erscheint demnach als einer der Hauptvermittler zwischen der Außenwelt und dem internen Milieu.

Anschrift des Verfassers: Docteur *Jean Weill*, Médecin des Hôpitaux de Paris, 7, Rue Lincoln, Paris VIIIe.

Les syndromes hypothalamiques fonctionnels

Par

Jean Weill et **Madame J. Bernfeld**

Médecin des Hôpitaux de Paris — Médecin attaché à l'Hôpital Bretonneau (Paris)

Les syndromes hypothalamiques fonctionnels sont de connaissance récente: Leur compréhension est liée à un nouveau courant physio-pathogénique, qui a fait découvrir de simples dysfonctionnements là, où, jusqu'à présent, on recherchait toujours une lésion à l'origine du syndrome considéré.

Certes, les troubles diencéphaliques sont connus depuis longtemps et, à la réunion neurologique internationale de Paris, en 1934, *J. Lhermitte* cite, parmi leurs manifestations cliniques, la plupart de celles que nous aurons à étudier. Mais toute cette pathologie reposait sur des constatations anatomo-cliniques, et paraissait ne pouvoir être qu'organique. Citons des entités cliniques bien individualisées, dont l'origine diencéphalique avait été prouvée par l'intervention chirurgicale ou par l'anatomo-pathologie: le *diabète insipide*, le *syndrome adiposo-génital*, la *puberté précoce*, les *hypersomnies* ou les *narcolepsies*.

Nos préoccupations d'internistes et d'endocrinologues nous ont amenés à découvrir, dans un assez grand nombre de cas, des groupements de symptomes d'allure abérrente, que, seules, des notions de physiologie hypothalamique nous permettaient d'expliquer. Une étude plus approfondie nous a convaincus qu'à coté de rares lésions anatomiques du diencéphale, existe toute une pathologie fonctionnelle que la situation et la physiologie de l'hypothalamus permettent facilement de comprendre.

La diversité des fonctions hypothalamiques, que nous avons essayé de montrer dans un précédent article, laissait à prévoir que l'hypothalamus, pivot de régulations disparates, pouvait, par sa lésion ou son dysfonctionnement, être à la source d'une pathologie très variée.

Des explorations neuro-chirurgicales plus audacieuses, la pratique plus courante d'examens tels que l'électro-encéphalographie, l'encéphalo- ou la ventriculographie gazeuse, permettent actuellement d'étendre la pathologie hypothalamique à des syndromes très divers que nous étions accoutumés à ranger jusqu'ici dans des cadres très éloignés. Le dérèglement de n'importe quelle fonction hypothalamique, qu'il s'agisse d'une cause lésionnelle ou purement fonctionnelle, peut troubler cette régulation; ainsi on peut décrire:

Des syndromes endocriniens, parmi lesquels les mieux individualisés sont la puberté précoce, les aménorrhées psychiques, la maladie de Basedow et les hypercorticismes surrénaux.

Des syndromes métaboliques: diabète insipide, obésité par rétention d'eau, obésité hypothalamique (où prédomine cependant le trouble de la faim et non celui du métabolisme).

Des syndromes tissulaires parmi lesquels nous incluons la rétinite pigmentaire, la maladie *d'Albright*, le syndrome de *Laurence-Moon-Biedl*, les troubles de la croissance d'origine hypothalamique et en particulier les troubles de croissance segmentaire.

Des syndromes végétatifs soit viscéraux et, au premier plan, il faut placer les syndromes psycho-somatiques; soit les troubles de la thermo-régulation, les troubles de l'appétit (anorexie ou hyperphagie), de la soif, et de la fonction de vigilance (troubles du sommeil, épilepsie d'origine diencéphalique).

Des syndromes psychiques enfin et en particulier les psychoses thymiques, le syndrome de *Korsakoff* et les troubles de l'activité psycho-motrice.

Tous ces syndromes, bien individualisés, peuvent, cliniquement, être isolés ou s'accompagner d'autres troubles de la série hypothalamique. Mais, bien souvent, le syndrome hypothalamique est constitué d'un ensemble de signes qui, à première vue, n'attirent pas l'attention sur leur origine. Et c'est l'analyse minutieuse qui permet de les rattacher à l'un des cinq groupes de manifestations que nous avons décrits.

Le syndrome hypothalamique peut être déclenché par une lésion de la région diencéphalique (tumeur, infection, traumatisme, intoxication). Il peut également succéder à une intervention chirurgicale sur le ventricule ou ses parois: nous avons vu, par exemple, des obésités survenir à la suite d'un curage de la loge hypophysaire ou d'une libération des nerfs optiques. Il peut aussi apparaitre au cours de lésions cérébrales irritant ou comprimant la région diencéphalique, mais sans l'atteindre.

On connait également les troubles hypothalamiques succédant à des électro-chocs ou à des ventriculo-graphies gazeuses: des syndromes endocriniens, des troubles du métabolisme glucidique ou hydrique ont été signalés. Les lésions consécutives à ces thérapeutiques, sont vraisemblablement microscopiques et peuvent guérir spontanément.

Mais, à coté de ces formes lésionnelles, relativement rares, il convient d'insister sur la très grande fréquence des syndromes fonctionnels dont la caracteristique et l'interêt principal sont de regrésser, spontanément ou par des agents purement médicaux. Ce sont ces formes, à l'étude desquelles nous nous sommes personnellement plus particulièrement attachés, que nous allons voir à présent.

I. Étiologie des syndromes hypothalamiques fonctionnels

a) Ils peuvent survenir à n'importe quel âge. Nous en avons observés chez l'enfant et chez l'adulte: ils sont, cependant, plus fréquents à l'adolescence et à la ménopause.

b) Ils surviennent essentiellement chez la femme, les observations tirées de la littérature confirment les nôtres. La discrétion des troubles végétatifs chez les jeunes garçons castrés dans les camps de concentration, par exemple, s'oppose à l'importance des désordres que nous constatons chez

la femme ovariectomisée. Soulignons également la rareté des troubles endocriniens, métaboliques ou végétatifs chez l'homme après un choc psychique, en regard de leur fréquence chez la femme.

c) Il existe, en outre, une certaine *instabilité diencéphalique constitutionnelle, souvent héréditaire*, qui prédispose au déclenchement de tels syndromes. L'apparition d'un diabète chez deux soeurs, à des âges différents mais à l'occasion du même choc affectif, est un exemple très suggestif. On connait également l'importance de cette instabilité diencéphalique pour l'établissement de psychoses thymiques d'origine endocrinienne.

d) Les circonstances déclenchant un dysfonctionnement diencéphalique sont essentiellement de trois ordres; troubles glandulaire, choc psychique, stress.

1. Le trouble glandulaire est variable: il s'établit en général lors d'un épisode de la vie génitale; puberté, période prémenstruelle, grossesse ou accouchement, ménopause naturelle ou chirurgicale. Parfois il s'agit d'une erreur pharmacologique déterminant un surdosage en folliculine ou en thyroxine. Dans d'autres cas encore, le syndrome hypothalamique apparaît lors d'une maladie endocrinienne (maladie de *Cushing* par exemple).

2. Le choc psychique est également très variable: parfois c'est un traumatisme affectif violent (peur, deuil, désillusion sentimentale, divorce) plus souvent, nous semble-t-il, c'est la répétition de petits incidents chez des sujets anxieux et émotifs. Le déséquilibre psychique peut-être latent, détecté seulement par des tests psychologiques ou même par la psychanalyse. Un fait intéressant à noter est la guérison d'un trouble hypothalamique, d'origine psychique ou non, par un autre choc affectif. Rappelons l'observation d'une aménorrhée étudiée par *Decourt* et *Michard*, installée au départ du mari pour la guerre, guérie lors du retour de celui-ci avec les armées de la Libération. Nous avons également observé une jeune fille ayant une aménorrhée hypothalamique et d'autres troubles de la même série (anorexie, troubles du comportement) et les règles sont réapparues après que son fiancé ait été tué par accident à ses cotés!

3. Le stress: Tout stress infectieux, traumatique ou chirurgical peut déclencher un syndrome hypothalamique. C'est dans ce cadre que nous voudrions inclure les syndromes diencéphaliques observés après une fausse couche ou, plus généralement, une affection du petit bassin. Pour les fausses couches, il faut discuter, d'ailleurs, à coté du stress, le choc psychique que constitue pour certaines femmes la perte de l'enfant qu'elles regrettent par la suite. Nous avons suivi une malade atteinte d'obésité par rétention d'eau succédant à une première fausse couche suivie de curetage. Après un deuxième avortement qui entraina chez elle des sentiments de remord elle grossit brusquement de 15 kg en même temps qu'apparurent des troubles de la sphère thymique. Cette malade avait eu ainsi, à deux reprises, avec la même cause déclenchante, des troubles hypothalamiques dont on peut penser que la pathogénie n'était pas univoque, la première fois, simple stress alors que, la deuxième fois, se surajoutait un choc affectif.

Les troubles nerveux qui succèdent à une fausse couche ou à toute infection du petit bassin constituent, en général, un syndrome assez complexe où l'on peut individualiser:

Des modifications du métabolisme hydrique et, en particulier une obésité par rétention d'eau.

Des troubles du sommeil à type de somnolence diurne.

Des troubles de la thermo-régulation, que l'on a tendance à attribuer à une infection pelvienne; alors que l'on n'en peut faire la preuve.

Des troubles de l'humeur: dépression, irritabilité.

Dans certains cas nous avons même observé des signes d'hypertension intracranienne disparaissant spontanément en quelques semaines.

Ces faits doivent être rapprochés des réactions méningées cliniques sans altération du liquide céphalo-rachidien, décrites par *Lechelle*, au cours des affections génitales de la femme. Les observations rapportées ont une symptomatologie proche de la méningite tuberculeuse, avec des signes de la série hypothalamique qui disparaissent toujours à la guérison de la cause pelvienne. Dans les observations de *Netter* et *Bory*, il persiste, après la guérison, une petite instabilité thermique sans aucune cause infectieuse, des crises de tremblement, de raideur, de rejet de la tête en arrière, et une anorexie complète. Un mécanisme hypothalamique, dans ces cas nous paraît assuré.

II. Aspect clinique

Comme nous l'avons déja souligné, ils sont très variables et c'est la connaissance des divers troubles dus au dysfonctionnement hypothalamique qui oriente vers le syndrome. Il est important de noter que ce dernier n'a pas un aspect particulier selon que l'étiologie est lésionnelle ou fonctionnelle, ni suivant les causes déclenchantes. Les mêmes symptomes peuvent être observés après un dérèglement glandulaire, un choc psychique ou une tumeur. A l'inverse le même dérèglement, la même émotion, sont susceptibles de provoquer, suivant les sujets, des troubles très différents, voir même opposés. Il semble que chaque malade subit, à l'occasion de faits très différents, une maladie qui lui est propre. C'est ainsi que chez une de nos malades, une castration puis un surdosage en folliculine entrainèrent à 6 mois d'intervalle, les mêmes phénomènes psychiques et végétatifs. Chez une autre, l'obésité par rétention d'eau se reproduit sous l'effet d'un choc affectif, puis d'une infection.

a) Syndromes hypothalamiques bien individualisés. Nous ne pouvons étudier en détail la symptomalagie des entités nosologiques précises que nous allons citer; leur origine hypothalamique ou la participation du diencéphale dans leur genèse est actuellement bien démontrée. Et la présence de l'une d'elles dans un tableau clinique complèxe oriente vers l'origine hypothalamique de la maladie.

1. Les aménorrhées fonctionnelles hypothalamiques forment un groupe assez individualisé, dont la caractéristique est d'être déclenchées par un traumatisme affectif: dans certains cas, le choc est brutal, intense et peut

survenir au moment d'une menstruation qu'il interrompt. D'autres fois, les traumatismes, moins brutaux, surviennent chez des femmes particulièrement émotives et anxieuses. L'aménorrhée s'installe le plus souvent d'une façon brusque, sans être précédée de troubles menstruels. L'exploration de l'activité ovarienne ou hypophysaire donne des résultats très discordants; un fait rapporté par beaucoup d'auteurs est la résistance de ces aménorrhées à l'administration de folliculine et même de progestérone. Elles cèdent au contraire au rétablissement de conditions affectives normales, ou à la réflexothérapie.

2. *La maladie de Basedow* est actuellement considérée comme un syndrome hypothalamique où la répercussion hypophysaire (secrétion de thyréostimuline) et thyroïdienne (excès de thyroxine) imprime, un aspect particulier. On la voit s'installer à la suite d'un choc affectif ou d'un déséquilibre génital.

Le rôle des émotions, admis par tous les auteurs, est, pour certains, retrouvé dans la plupart des cas (90% dans la statistique de *Bauer*). Mais le choc affectif survient sur terrain prédisposé et le facteur constitutionnel a été noté à maintes reprises.

Rappelons également le rôle du dysfonctionnement génital: fréquence de la maladie chez la femme, en particulier à certaines périodes de la vie génitale (grossesse, ménopause).

3. *L'obésité par rétention d'eau* se rencontre surtout chez la femme jeune, en période d'activité génitale. Elle apparaît brusquement, après un traumatisme psychique, un dysfonctionnement glandulaire et, en particulier, à la suite d'une grossesse, d'une fausse couche. Elle s'accompagne le plus souvent de troubles menstruels (rapportés à une hyperfolliculinie) et de troubles du comportement.

4. *L'obésité par hyperphagie*, succède souvent à un stress infectieux ou traumatique. On peut, certes, discuter dans ces cas l'atteinte organique de l'hypothalamus par l'agent infectieux, mais il semble, bien souvent, qu'il s'agisse du 1° stade de la réaction d'alarme de *Selye*, atteignant d'abord le diencéphale et pouvant ensuite se compléter d'une réaction cortico-surrénale.

Le traumatisme chirurgical nous parait assez fréquent dans ce déclenchement. Nous avons pu observer de nombreux cas d'hyperphagie succédant à des amygdalectomies ou à des appendicectomies. Le choc psychique qui, joue un moindre rôle que dans les obésités par rétention d'eau, est cependant manifeste chez nombre de sujets; ceux-ci mangent pour tromper leur chagrin, leur ennui, pour se consoler, «je mange comme certains boivent, nous dit une malade, pour oublier».

5. *L'anorexie mentale* forme un syndrome de même étiologie fonctionnelle que les obésités psychiques, et il est intéressant de noter, encore une fois, que le même choc psychique déclenchera, selon la prédisposition morbide, chez tel sujet une obésité par hyperphagie, chez tel autre l'anorexie. Les troubles de la faim d'origine nerveuse n'ont d'ailleurs été connus pendant longtemps que sous leur forme anorectique; la découverte de deux

centres dans l'hypothalamus, l'un de la satiété et l'autre de la faim, permet actuellement de rattacher ces deux maladies à la même étiopathogénie.

6. Les hyperthermies glandulaires: pour beaucoup d'auteurs, sont la traduction d'une infection latente des organes génitaux. Nous avons cependant observé, dans de nombreux cas, des «fièvres prémenstruelles» qu'aucune infection ne pouvait expliquer et qu'accompagnaient d'autres troubles hypothalamiques: somnolence, parfois crises comitiales, modifications de l'appétit et de la soif, troubles du comportement. Par ailleurs l'action des stéroides sur la courbe thermique est différente suivant les hormones: ainsi les oestrogènes ont une action dépressive alors que la progestérone élève la température. Cette dernière action n'est pas contrariée par l'effet conjugué des oestrogènes et des androgènes, mais est stoppée par la prise simultanée d'acide salicyl-salicylique. Il semble donc que les hormones n'agissent pas sur la température par un effet glandulaire ou métabolique mais par une action diencéphalique. Nous estimons, pour ces raisons, que les hyperthermies prémenstruelles sont d'origine hypothalamique; mais il faut noter que le dysfonctionnement nerveux peut-être secondaire à un trouble ovarien ou, qu'au contraire, il peut engendrer le trouble glandulaire, qui apparaît alors comme un symptome parallèle à l'hyperthermie.

7. Les troubles de la fonction de vigilance d'origine endocrinienne: Hypersomnie continue, narcolepsie, ou crises comitiales, sont assez fréquents. Ces troubles s'associent ou alternent le plus souvent avec d'autres symptomes de la série diencéphalique et, en particulier, avec de la fièvre.

8. Les psychoses endocriniennes, génitales ou par hypercorticisme, ont un intêret tout particulier du point de vue thérapeutique, comme nous le verrons. Il s'agit, à un degré minime, d'irritabilité, d'instabilité psychomotrice; mais de véritables psychoses ont été décrites revêtant des types variables et parfois intriqués.

b) Syndromes hypothalamiques complexes. En dehors des syndromes hypothalamiques bien individualisés que nous venons de citer, il arrive souvent que le malade vienne consulter pour des troubles en apparence banaux ou de mécanisme discutable; seuls un *interrogatoire minutieux* et certains *caractères cliniques négatifs* permettent de rattacher ces symptomes à une manifestation hypothalamique.

Nous n'insisterons pas sur la physio-pathogénie de ces états. Elle découle des notions physiologiques que nous avons résumées dans un précédent article. L'identité clinique des divers syndromes, quelle qu'en soit l'origine, glandulaire ou psychique, et, dans le cas des troubles glandulaires, quel que soit le dérèglement, montre bien l'étio-pathogénie commune. Certains attribuent les troubles observés au cours de dérèglements glandulaires, au déséquilibre hormonal (en particulier, sur les stimulines hypophysaires). Les troubles de la ménopause par exemple, seraient dus à l'excès des gonadostimulines. Or, il n'existe pas de troubles propres à chaque déséquilibre: hypo- ou hyperfolliculinie, hypo- ou hyperthyroïdie, hypercorticisme, choc affectif, stress chirurgical provoquant des manifestations

analogues. Le caractère uniforme de celles-ci doit donc faire rechercher une pathogénie commune que tout un faisceau expérimental, anatomique et clinique fait converger vers le diencéphale.

L'hypothalamus, ébranlé directement par le choc psychique ou par les modifications hormonales, par le stress sensitif ou infectieux, réagit par un dysfonctionnement générateur de troubles disparates. C'est leur analyse minutieuse qui permet de les rattacher à ce dénominateur commun: le syndrome hypothalamique.

III. Diagnostic du syndrome hypothalamique fonctionnel

Il se base sur un ensemble d'arguments cliniques, étiologiques, radiographiques et électriques qui n'ont à eux seuls que peu de valeur. Mais, comme nous venons de le voir, l'existence d'un quelconque de ces symptomes doit faire rechercher les autres troubles, et c'est leur groupement qui constitue un argument en faveur de l'origine hypothalamique.

Les *radiographies*, simples, ou après insufflation gazeuse, contribuent surtout à éliminer une origine organique.

L'électroencéphalographie, par contre, fournit des arguments positifs et est de plus en plus utilisée. Les tracés standards, avec les montages transtemporaux ou transpariétaux, donnent au cours des dysfonctionnements hypothalamiques, des aspects voisins de celui du sommeil, avec des ondes lentes, parfois des pointes-ondes ou encore des décharges périodiques de haut voltage survenant sur tracé de bas voltage. L'apparition d'ondes delta ou théta à l'hyperpnée ou à la stimulation lumineuse est un argument en faveur de l'origine diencéphalique du trouble.

L'étude de l'E. E. G. sous narcose au nembutal nous a souvent donné des résultats intéressants, soit en objectivant des anomalies inapparentes sur le tracé standard, soit encore en ramenant à la normale un tracé très perturbé. Ce dernier fait nous parait très important car il montre le caractère fonctionnel du trouble et, très souvent, fait espérer sa guérison après traitement au nembutal.

La connaissance d'un choc psychique, d'un dérèglement glandulaire ou d'un stress surtout infectieux ou chirurgical suggère l'origine fonctionnelle du trouble. Ce caractère fonctionnel sera prouvé par l'évolution spontanée ou thérapeutique vers la guérison. Et nous pensons que l'échec thérapeutique est une indication formelle à une exploration de la région basale par encéphalographie gazeuse puis, si nécessaire, chirurgicalement. Nous avons eu ainsi un jeune garçon de deux ans qui, à la suite d'une maladie infectieuse avait constitué un syndrome hypothalamique complexe fait d'anorexie, de troubles de la thermo-régulation, de troubles du comportement (véritables crises de «sham-rage») et de troubles du sommeil avec insomnie tenace et quelques crises convulsives. L'E. E. G. montrait des anomalies importantes. L'état de cet enfant s'aggrava malgré des doses énormes de chlorpromazine, drogue qui nous avait donné d'excellents résultats dans des cas analogues. Nous avons décidé alors l'encéphalographie gazeuse qui a montré une distension des citernes de la base. L'intervention neurochirurgicale (Dr. *Feld*) a transformé totalement le malade.

La juxtaposition des symptomes diencéphaliques et de troubles endocriniens ou psychiques, très évocatrice d'un processus fonctionnel, ne suffit pas, à priori, à découvrir la chronologie des symptomes. Les interactions neuroglandulaires et neuro-psychiques, sont on le sait, à double sens: pour le fonctionnement endocrinien, l'hypothalamus, règle les diverses secrétions, mais est lui-même soumis à la fluctuation des équilibres hormonaux. Ainsi le déséquilibre d'une secrétion endocrine peut dérègler la fonction hypothalamique, provoquant en retour, le déséquilibre d'une autre secrétion; dans les hyperthyroïdies de la ménopause, par exemple, le trouble initial est oestrogénique et sa répercussion hypothalamique provoque l'hypersecrétion de thyréostimuline puis de thyroxine. Pour le psychique également l'hypothalamus est soumis aux divers stimuli corticaux mais il règle lui-même les fonctions hormothymiques et l'activité électrique du cortex. Par ailleurs les dérèglements endocriniens peuvent provoquer des troubles purement psychiques et l'on se trouve, alors, en présence de symptomes mentaux et de signes glandulaires où la priorité de l'un ou de l'autre des signes est difficile à établir. Nous avons eu ainsi à traiter une jeune fille qui, outre une aménorrhée, avait des troubles de l'humeur oscillant entre l'excitation paramaniaque et la dépression profonde, un fond de boulimie, coupé de périodes d'anorexie complète, des alternances d'insomnie et de somnolence diurne avec apathie extrême. La cause endocrinienne parassait bien établie car la malade affirmait que l'aménorrhée s'était installée au cours d'un séjour au bord de la mer et que les autres troubles étaient survenus ultérieurement. En fait il s'agissait d'une aménorrhée psychique, déclenchée par un choc sentimental, que seuls des entretiens répétés permirent de découvrir. Cette aménorrhée céda d'ailleurs, après une série de frottis vaginaux, et tous les troubles disparurent dès le rétablissement des règles.

De tels exemples montrent bien la complexité du problème.

Cette chronologie des symptomes est essentielle a établir en vue du traitement: dans l'exemple de la maladie de *Basedow* ménopausique, l'ablation du corps thyroide aboutira à l'apparition d'autres troubles et d'anomalies irréversibles, et déclenchera peut-être un syndrome hypothalamique différent du premier, mais qui aura la même étiopathogénie: la répercussion sur le diencéphale d'un trouble endocrinien. Par contre, le rétablissement de l'équilibre oestrogénique amènera, bien souvent, la guérison. Dans les psychoses endocriniennes, l'échec de l'électro-choc a été signalé, alors qu'une amélioration très sensible peut se voir par la correction d'un trouble glandulaire.

IV. Traitement

Il s'adressera avant tout à la cause et nous y avons suffisamment insisté: correction du trouble endocrinien, psychothérapie, parfois même psychanalyse.

Mais nous ne sommes pas dépourvus d'une médication symptomatique. trois drogues peuvent heureusement compléter le rétablissement de ces équilibres: ce sont la chlorpromazine, le nembutal, et l'isioniazide.

a) La chlorpromazine drogue douée d'activités multiples, agit essentiellement sur la thermo-régulation, le sommeil, les fonctions végétatives et les fonctions thymiques. Elle nous a donné d'excellents résultats dans certains syndromes où les troubles végétatifs et les anomalies du sommeil étaient au premier plan.

b) Le nembutal, nous semble surtout à utiliser lorsque la narcose qu'il détermine modifie favorablement l'encéphalogramme. Nous avons eu ainsi, dans un cas de syndrome hypothalamique complexe d'origine affective, une sédation remarquable de tous les troubles, avec un traitement au nembutal discontinu, et une normalisation de l'E. E. G. après plusieurs mois.

c) L'isioniazide dont l'action sur la faim et sur l'humeur a été signalée depuis quelques années, nous a permis de traiter des anorexies mentales avec succès, sans cure d'isolement, mais avec une psychothérapie associée.

Ainsi la connaissance de ces troubles fonctionnels, fréquents pour peu que l'on y pense, permet la régression de maladies en apparence complexe et aberrentes. Les traitements doivent être poursuivis longtemps, et notre recul est encore insuffisant pour juger de la stabilité d'une guérison. Les rechutes doivent être, pour la plupart attribuées à cette fragilité diencéphalique constitutionnelle sur laquelle nous n'avons actuellement aucune prise. Mais il importe chez les sujets qui en sont porteur, de faire une véritable prophylaxie, chaque fois que l'équilibre diencéphalique risque d'être ébranlé. Le pouvoir protecteur du nembutal a été reconnu expérimentalement et permet de prévenir l'apparition d'un de ces symptomes qui peut entrainer, en cascade, une chaine de réactions de plus en plus complexes et sévères.

Résumé

Les lésions de la région hypothalamique donnent lieu à des entités cliniques bien individualisées depuis de nombreuses années, telles que: diabète insipide, puberté précoce, narcolepsie, etc.

Mais il existe d'autres groupements symptomatiques, d'allure aberente que les notions nouvelles de physiologie hypothalamique permettent à présent d'étiqueter. L'étude approfondie de ces symptomes nous a prouvé qu'à coté de rares lésions organiques existe une très riche pathologie fonctionnelle de l'hypothalamus.

Survenant à n'importe quel âge, beaucoup plus souvent chez la femme et sur un terrain constitutionnel d'instabilité diencéphalique, le syndrome hypothalamique est généralement déclenché par un trouble glandulaire, par un choc psychique ou par un stress.

Le syndrome peut être bien individualisé: aménorrhée, maladie de Basedow, obésité, anorexie, trouble des fonctions de vigilence, psychoses; mais il existe aussi des syndromes complexes que découvre seulement un interrogatoire minutieux et des examens complémentaires (électro-encéphalogramme de veille et sous nembutal). La decouverte du dérèglement causal est l'acte essentiel du traitement que des médications symptomatiques facilitent.

Zusammenfassung

Die Schädigungen der Regio hypothalamica lassen klinische, seit Jahren gut gekennzeichnete Veränderungen in Erscheinung treten, wie Diabetes insipidus, Pubertas praecox, Narkolepsie usw.

Es gibt aber andere abweichende Symptomkomplexe, welche durch die neuen Erkenntnisse der Physiologie des Hypothalamus jetzt erfaßt werden können. Das gründliche Studium dieser Symptome hat bewiesen, daß neben seltenen organischen Verletzungen eine reiche funktionelle Pathologie des Hypothalamus besteht.

Zusätzlich wird, gleichgültig in welchem Alter, viel häufiger bei Frauen und auf einer Konstitutionsgrundlage diencephaler Instabilität, das hypothalamische Syndrom allgemein durch eine Drüsenstörung, durch einen psychischen Schock oder durch einen Stress ausgelöst.

Das Syndrom kann gut individualisiert werden: Amenorrhoe, *Basedow*sche Krankheit, Fettsucht, Anorexie, Störung der Wachfunktion, Psychosen: aber es bestehen auch komplexe Syndrome, die nur durch eine sorgfältige Patientenbefragung und ergänzende Untersuchungen (Wach-Elektroencephalogramm und Elektroencephalogramm unter Nembutal) aufgedeckt werden. Diese Aufdeckung der kausalen Störung ist der wesentlichste Faktor der Behandlung, welcher von symptomatischen Medikationen zu unterstützen ist.

Anschrift des Verfassers: Docteur *Jean Weill,* Médecin des Hôpitaux de Paris. 7. Rue Lincoln, Paris VIIIe.

Aus der Chirurgischen Abteilung des Kaiser-Franz-Joseph-Spitals in Wien
(Vorstand: Prof. Dr. *F. Mandl*)

Neuer Bericht zur Sympathicuschirurgie

Von

Felix Mandl

In meiner Monographie: „Blockade und Chirurgie des Sympathicus" (1953), habe ich meine Erfahrungen über etwa 800 Sympathicusoperationen geschildert. Die vorliegende Mitteilung soll als Fortsetzung der klinischen Beobachtungen gedacht sein, welche an meiner Station nach Abschluß der erwähnten Monographie erfolgen konnten. Sie bezieht sich daher nur auf Beobachtung der Jahre 1953 und 1954.

Im ganzen wurden in diesen beiden Jahren 114 Eingriffe am Sympathicus durchgeführt.

Nachdem bei vielen Kranken, die schließlich operiert wurden, aber auch bei denen, welche ohne Operation entlassen wurden, Ganglienblocker und andere konservative Maßnahmen angewendet wurden, kann ich sagen, daß diese bisher nicht imstande waren, die Sympathicusoperationen zu verdrängen. Sie bewirkten im Gegenteil, daß die Kranken in späteren Stadien zur Operation kamen.

Ich werde — im folgenden — nur über einzelne ausgewählte Kapitel der Sympathicuschirurgie referieren.

Zunächst aber eine neuartige *Beobachtung allgemeiner Art*. Nach Überlegungen, bezugnehmend auf die Arbeiten von *O. Loewi*, *H. H. Dale* und *W. Raab*, habe ich seit Mitte 1953 versucht, unter klaren Vergleichsbedingungen bei einigen Patienten das Blut von Sympathektomierten, welche an meiner Station eben operiert worden waren, dazu zu verwenden, um mit diesem Sympathektomiertenblut durch intramuskuläre Injektionen Besserungen von Kranken mit peripherer Sklerose zu erzielen.

Ich muß nicht erst vorausschicken, daß zuerst zu Beginn der Versuche zunächst Blut von nicht sympathektomierten Kranken zur Injektion verwendet wurde, um eine unspezifische Reizkörperwirkung auszuschließen. Es wurden zu diesem Versuch Patienten ausgewählt, die einen ausgeglichenen, ruhigen und unbeeinflußbaren Charaktereindruck machten. Im ganzen wurden auf diese Weise 10 Patienten behandelt. Beim Spender, der vorher sympathektomiert worden war, wurde die Wassermannsche Reaktion geprüft sowie auf Gruppengleichheit des verwendeten Blutes geachtet, um Sensibilisierungen, die sich für nachträgliche eventuell notwendige Bluttransfusionen ungünstig auswirken könnten, zu vermeiden.

Einige Krankengeschichten als Beispiele:

Johann B., geb. 1876, Spitalseintritt: 8. IV. 1953. Seit 4 Jahren besteht eine Claudicatio intermittens bei peripherer Sklerose. Der Patient kann maximal 100 m zurücklegen. Verschiedene konservative Behandlungsversuche waren ohne Erfolg. Am 14. IV. 1953 wird nach vorherigen Testversuchen 10 ccm Blut von einem Kranken, der 2 Tage nach der Sympathektomie steht, intramuskulär injiziert. Am Nachmittag desselben Tages kann der Patient einen halben Kilometer gehen. Am 15. IV. 1953 neuerliche Injektion mit dem Blute des nun 3 Tage vorher sympathektomierten Spenders. Der Patient geht an diesem Tage eine halbe Stunde im Garten spazieren, ohne stehen zu bleiben. Am 29. IV. 1953 wird der Patient in gutem Zustand entlassen. Der Erfolg bezüglich der Claudicatio intermittens ist ein ausgezeichneter. Hautthermometrie und Oszillometerwerte sind bei der Entlassung gegenüber der Aufnahme vor der Injektionstherapie *unverändert*.

Theodor S., geb. 1878. Periphere Sklerose, Diabetes (BZ: 214 mg%). An der linken Großzehe besteht ein Ulcus. Er leidet an unerträglichem Ruheschmerz. Patient liegt Tag und Nacht in der typischen Lage des Sklerotikers, mit aus dem Bett herabhängenden Fuß. Am 22. IV. 1953 bekommt der Patient die erste Injektion von 10 ccm Sympathektomiertenblut unter den vorher erwähnten Bedingungen. Dieselbe Nacht ist der Patient schon schmerzfrei. Am 23. IV. 1953 bekommt er die dritte Injektion und hat tagsüber nur leichte Schmerzen. Auch in der nächsten Nacht ist er schmerzfrei. Am 28. IV. 1953, nach der sechsten Injektion, ist nach Aussagen des Patienten selbst die Besserung 90%. Am 8. V. 1953 ist er vollkommen schmerzfrei. Er sagt: „Wenn das so bleibt, bin ich der glücklichste Mensch der Welt!". 14 Tage nach der Entlassung bleibt der Patient schmerzfrei und erschien schließlich am 18. VI. 1953 mit vollkommen demarkierter Nekrose der Großzehe an der Station zur Wiederaufnahme. Die Schmerzen haben keine große Intensität. Ab 22. VI. 1953 erneuter Beginn mit Sympathektomiertenblut-Injektionen fortlaufend bis zum 3. VII. 1953, wo der Patient in ausgezeichnetem Zustand entlassen wird.

Wieder ist zu erwähnen, daß die Objektivierung dieser Besserung weder durch Thermometrie, Oszillometrie, Oszillographie noch Reographie möglich war.

Von den 10 Fällen, die wir Gelegenheit hatten genauer zu beobachten, sind durch diese Behandlung 5 Patienten deutlich gebessert, bei 3 Kranken ist der Erfolg fraglich und die restlichen 2 Kranken waren ein eindeutiger Mißerfolg.

Die Erklärungsmöglichkeiten der Wirkung wären so theoretischer Natur, daß ich mir versagen muß, sie hier anzuführen. Es wäre vielleicht nur angezeigt, darauf hinzuweisen, daß im Anschluß an die Arbeiten von *O. Loewi*, *H. H. Dale* und *W. Raab* durch die Sympathektomie cholinergische Substanzen frei werden, die zu dem temporären Erfolg in den erwähnten Fällen geführt haben. Es ist selbstverständlich klar, daß der Erfolg dieser Versuche, die an sich praktisch gesehen ohne Bedeutung sind, durch chemische Untersuchungen eine interessante Grundlage finden könnte.

Apoplexie

Wir haben schon in den vorhergehenden Jahren bei Fällen von Apoplexie mit wechselndem Erfolg die Blockade des Ganglion stellatum versucht. Vorausschicken möchte ich, daß eine Differentialdiagnose zwischen

Blutung, Thrombose und Malacie nie mit absoluter Sicherheit zu stellen ist. Die Frage der Stellatumblockade knapp nach dem erlittenen Insult ist hinsichtlich der Indikation noch umstritten.

Während *Millikan* und Mitarbeiter den Wert der Stellatuminfiltration bezweifeln und ohne Blockade bessere Ergebnisse erzielt haben — allerdings bei einem Vergleichsmaterial, das außerordentlich gering erscheint (nämlich 9 : 9 Fälle) — weisen *Ruben* und Mitarbeiter darauf hin, daß die Stellatumblockade ihrer Ansicht nach zweifellos von Erfolg ist. Bei 70 Fällen war ein deutlicher Effekt festzustellen. Dieser Effekt ist besser im akuten, als im chronischen Stadium. Die Autoren sind für dieses Verfahren bei Thrombosen und Embolien oder spastischen Komponenten dieses Zustandsbildes.

In der deutschen Literatur erwähnen *Groß* und Mitarbeiter ihre guten Ergebnisse bei chronischen Fällen, mit der Stellatumblockade. Sie kombinieren die Blockade mit Hydergin und sind mit dem Behandlungseffekt zufrieden. Ebenso lobt *Hanfstängl* die Methode.

Nach den vielen Hinweisen aus Sitzungsberichten und verstreuter Kasuistik ist aber zu entnehmen, daß die Stellatumblockade an fast allen neurologischen und internen Stationen heute zu den Routinemaßnahmen gehört *(Reisner)*, eine Methode, die ich 1947 in Österreich eingeführt habe.

Nachdem ich schon in den letzten Jahren bei einigen Apoplexiefällen die Stellatumexstirpation ausgeführt habe, gelang es mir, einen Fachneurologen (Dozent Dr. *W. Birkmayer*) für diese Operation zu interessieren. Stellatumexstirpationen werden bei Apoplexien verschiedener Pathogenese im chronischen Intervall durchgeführt. Um einen Erfolg feststellen zu können, ist eine genaue neurologische Untersuchung ante und post operationem notwendig. Die bisherigen Eindrücke bei den letzten 8 operierten Kranken, welche dieser exakten Untersuchung unterzogen und durch längere Zeit beobachtet wurden, sind günstig. Der Neurologe hat festgestellt, daß sich vor allem der psychische Zustand sehr gebessert hat; die weinerliche Stimmungslage geht oft verloren. Eine Besserung der Motorik kann fast immer nachgewiesen werden. Aphasische Störungen sind eigenartigerweise stark rückbildungsfähig. Die vegetativen Dysfunktionen (Schwitzen, Rigor, Durchblutungsstörungen) werden deutlich beeinflußt. Die Patienten sprechen auf die physikalische Therapie nach der Operation vielfach besser an und ihre Pflege im Lainzer Versorgungshaus der Stadt Wien wird nach Ansicht der dortigen Neurologen bedeutend erleichtert.

Hinzuzufügen habe ich an dieser Stelle aber, daß die Stellatumexstirpation bei Kranken mit einer atypischen Topographie zu den schwierigsten Eingriffen gehört und ich kann mich nicht des Eindrucks erwehren, daß der Nichtgeübte vielfach Fehlbeurteilungen hinsichtlich der Gebilde, die er exstirpiert, unterworfen ist.

Wir sind uns noch nicht ganz klar darüber, ob die Operation auf das Ganglion stellatum lokalisiert bleiben soll, oder ob man auch am zervikalen Grenzstrang operieren soll.

Hochdruckkrankheit

Über meine Einstellung zum Hochdruckproblem und zur chirurgischen Behandlung der Hochdruckkrankheit habe ich zu wiederholten Malen publiziert. Durch die immer wieder neu erscheinenden Medikamente, welche für die Behandlung der Hypertension empfohlen werden, hat sich die Prognose des Hochdruckleidens für Durchschnittsfälle gebessert, aber Arzt und Patient sind durch die vielen Publikationen derartig abgelenkt, daß immer weniger Patienten zur Hochdruckoperation kommen, obwohl auch heute noch etwa 20% der Hochdruckfälle mit medikamentösen und diätetischen Maßnahmen nicht das Auslangen finden und unbeeinflußbar sind.

Nachdem französische Chirurgen die Nebennierenentfernung beim Hochdruckleiden angegeben haben, sind jetzt verschiedene Teams von Sympathicuschirurgen auch in den Vereinigten Staaten darangegangen, die subtotale oder totale Adrenalektomie bei dieser Indikation anzuwenden (*Green, Jeffers, Zintel* u. a.). *Zintel* ist für die kombinierte Adrenalektomie mit Sympathektomie bei der essentiellen Hypertension, die auch ich in der letzten Zeit ausführe.

Die von mir geübte Technik bei schwerer Hypertension höheren Grades ist folgende: Ich führe die Sympathektomie und Splanchnektomie transthorakal nach Resektion der 8. Rippe durch. Nach Entfernung des Splanchnicus und des sympathischen Grenzstranges gelange ich durch Spaltung des Diaphragmas ziemlich übersichtlich an die Nebenniere, die reseziert und exstirpiert wird.

An meiner Station sind Versuche im Gange, die Exstirpation der Nebenniere durch eine chronische Destruktion derselben mittels einer Einspritzung von 6%iger wäßriger Phenollösung zu ersetzen *(Jellinek)*.

Als besonders imposantes Beispiel für die Wirksamkeit dieser operativen Behandlung beim Hochdruckleiden erwähne ich einen Fall aus der letzten Beobachtungsreihe, der unter interner Kontrolle steht.

Max U., geb. 1914. Buchhalter. Im letzten Krieg Nephritis mit Blutdruck 150/110. Vor 2 Jahren erstmalig ein höherer Blutdruck festgestellt. Pat. klagt über rasche Ermüdbarkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, brennende Schmerzen in der Herzgegend. Weiteransteigen des Blutdruck bis auf 240/130. Interne Behandlung mit Tetraäthylammoniumbromidinjektionen, Pendiomid, Raupina, Nepresol usw. ohne Erfolg. Blutdruck bleibt fixiert. *Volhard*scher Versuch: Konzentration bis 1030. Ausscheidung normal. Phenolrotprobe normal. Augenhintergrund: Fundus hypertonicus mit zartem Netzhautödem.

18. V. 1954: Transthorakale Sympathektomie und Splanchnektomie mit anschließender transdiaphragmatischer 50%iger Nebennierenresektion. Nach anfangs glattem postoperativem Verlauf mit Blutdrucksenkung auf 150/90 am 20. VI. 1954 Wiederaufnahme mit Schoenlein-Henochscher Purpura. Patient wird wegen suspekter Appendixsymptome appendektomiert. Die Appendix etwas ödematös, doch nicht entzündlich gerötet, jedoch zahlreiche stippchenartige Blutungen am Peritoneum. Einen Tag später Melaena im Rahmen der Purpura rheumatica. Unter entsprechender Therapie Abheilung. Kontrolle Dezember 1954 und Februar 1955: Blutdruck 130/80, Wohlbefinden, vollkommene Arbeitsfähigkeit.

Über die interessante Komplikation der Purpura rheumatica nach der Hochdruckoperation wird *F. Kubicek* an anderer Stelle berichten.

Periphere Sklerose

Zunächst soll festgestellt werden, daß alle konservativen Methoden, mit denen an meiner Station gearbeitet wird (Vasodilatantien, Ganglienblocker, intraarterielle Acetylcholin- und Priscolinjektionen, Synkardonmassage usw.) sich der Sympathicusoperation *unterlegen* erwiesen haben.

Zur peripheren Sklerose, deren Material an meiner Station infolge Bestehens einer Gefäßambulanz immer schwerer wird, möchte ich wiederum betonen, daß die anteoperative prognostische Testung bei dieser Erkrankung mittels der Sympathicusblockade nach meinen Erfahrungen wertlos ist. Hingegen wird die Prognose der peripheren Sklerose durch ein Syndrom verschlechtert, welches ich seit Jahren von Fall zu Fall beobachten konnte. Falls bei einer peripheren Sklerose im Bereiche der Patella oder im Bereiche des Ober- oder Unterschenkels unabhängig von dem Zustand der Zehen sich ein Ulcus entwickelt, das keine Tendenz zur Heilung zeigt, und sich trotz der lokalen Behandlung vertieft und demarkiert, ist dies als Zeichen einer schlechten Prognose des Skleroseverlaufes zu werten. Solche Fälle sind auch von *Patel* beobachtet worden. Bei allen diesen Fällen waren auch Sympathicusoperationen ohne Erfolg und es mußte später amputiert werden.

Wir haben weiter beobachten können, daß die Zahl der Beckenarterienerkrankungen — über die Aortenthrombose wird später noch zu sprechen sein — in Relation zu den peripheren Gefäßerkrankungen ständig eine Zunahme aufweist. Diese Zunahme hat uns bewogen, die intraarterielle Injektion von Acetylcholin oder Priscol oder dgl. in Fällen von peripherer Sklerose, nachdem wir mehrmals Thrombosen an der Injektionsstelle nach wiederholten Injektionen beobachtet haben, weitgehend einzuschränken. Die intraarterielle Dauerinfusion mit Acetylcholin, die an meiner Station von *Mohelsky* eingeführt wurde, ist vielleicht imstande, die Anzahl von Thrombosen, welche durch die wiederholte Intimaläsion bei der Injektionsbehandlung zustande kommt, zu vermeiden *(Kaindl)*. Die arterielle Dauerinfusion wird in letzter Zeit an meiner Station auf Vorschlag von *Gottlob* mit dem gewöhnlichen Transfusionsgerät durchgeführt, welches aber mittels eines Rollenzuges an die Zimmerdecke gezogen ist, und dadurch den arteriellen Druck mit Leichtigkeit überwindet. Die ziemlich komplizierte Apparatur, die zu diesem Zweck die obengenannten Autoren konstruiert haben, wird dadurch erspart.

Eine weitere Beobachtung der letzten Zeit betrifft die Tatsache, daß alle bisher von uns durchgeführten Operationen zu tief am lumbalen Grenzstrang angesetzt haben. Es gibt diesbezüglich die verschiedensten Zugänge, wie ich sie auch in meiner Monographie beschrieben habe. Ich erwähne den Zugang von *Rieder*, *Gask* und *Ross (Pässler)*, *Flothow*, *Pearl*, *Atlas*, *Smithwick*, *Lilly*, *Lindström*. Grundsätzlich müssen wir natürlich retroperitoneal operieren, weil es wohl heute feststeht, daß die transperitoneale Operation nicht an den hohen lumbalen Grenzstrang herankommen kann. Auch *Bues*

aus der Klinik *Wanke* in Kiel zeigte in seiner Arbeit die Tendenz möglichst hoch an den Grenzstrang heranzukommen, ich glaube aber, daß die von mir geübte Schnittführung die geeignetere ist.

Die Technik der eigenen Schnittführung, welche nach anatomischen Vorstudien *(Fritsch)* die Erreichung des hohen lumbalen Grenzstrangs sichert, ist folgende:

Wenn man zwischen der 9. und 10. Rippe schief von oben außen nach innen unten inzidiert, wobei zirka 8 cm des Schnittes im Bereiche des Brustkorbes liegen und zirka 10 cm unterhalb desselben, gelangt man zunächst parallel des Faserverlaufes des M. obl. abd. ext. ohne diesen zu lädieren an die zweite Muskelschichte, die vom M. obl. abd. int. gebildet wird, und welche annähernd senkrecht im Faserverlauf auf den M. obl. abd. ext. steht. Auch diese Fasern werden parallel ihres Verlaufes durchschnitten, womit man ebenso wie mit den anderen muskelschonenden Verfahren auf den M. transvers. abd. stößt, der ebenfalls im Faserverlauf quer unter Schonung des Interkostalnerven durchtrennt wird. Man kommt nun hoch an die Umschlagstelle des Peritoneums, welches nach medial verschoben wird — wie das auch bei den anderen Verfahren üblich ist — und gelangt so in die kranialen Partien des Retroperitoneums.

Projiziert man nun diesen Zugang auf die Wirbelsäule, so kann man röntgenologisch feststellen, daß man an den 1. Lendenwirbelkörper gekommen ist und nicht bei dem über der 12. Rippe verlaufenden Schnitt an den 3. Lendenwirbelkörper. Diese Tatsache gibt die Gewähr, daß man auch mit der Präparation höher gehen kann, als bei den anderen Schnittführungen *(Mandl* und *Fritsch)*.

Tatsächlich gelangt man mit unserer Schnittführung immer an die Zwerchfellschenkel, zwischen deren intermediärem und lateralem Teil der Grenzstrang durchzieht.

Beweise für die effektiv hohe lumbale Sympathektomie sind durch die folgenden zwei Beobachtungen gegeben:

1. Reseziert man den Grenzstrang bei dieser Schnittführung, nachdem man einen Silberclip an die betreffende Stelle angesetzt hat, so zeigt sich bei einer späteren Röntgenaufnahme die Höhe dieser Stelle deutlich projiziert auf die Wirbelsäule und es ist zu erkennen, daß man mit den anderen Methoden nicht so weit nach kranial vordringen kann.

2. Durch Schwitzteste *(J. Minor)* ist folgendes Ergebnis zu demonstrieren:

Bei 20 Kranken wurden die Schwitzteste genau geprüft, wie dies auch in der Arbeit von *Bues* geschieht. Am häufigsten fand sich Trockenheit des Ober- *und* Unterschenkels der operierten Seite (12 Fälle). Hier stimmt also das Ergebnis des Schwitztestes mit unserer Annahme einer effektiven hohen lumbalen Sympathektomie überein. Trockenbleiben des Unterschenkels allein fand sich in 7 Fällen. Die Grenze der feuchten gegenüber der trockenen Zone im Schwitztest lag im Bereiche der Patella. In einem Falle liegt ein besonderes Verhalten vor.

Im Vergleich zu den früher angewandten Methoden liegen unsere Schwitzteste seit Einführung der neuen Methode der hohen lumbalen

Sympathektomie wesentlich günstiger. Im übrigen ist der Schwitztest, wie dies auch *Wanke* vermerkt, der sicherste postoperative Test für eine gelungene Sympathicusoperation.

Somit ist es klar, daß Reoperationen nach einer mißlungenen tieferen lumbalen Sympathektomie öfters noch Erfolge bringen. Zunächst habe ich über solche *Reoperationen* und ihre Erfolge in der „Wiener Klinischen Wochenschrift" 1951 berichtet. Bei 13 Patienten wurden Sekundäroperationen ausgeführt. In 3 Fällen waren diese auch ohne Erfolg geblieben und machten eine Amputation notwendig. In 2 Fällen trat eine Besserung ein. In 7 Fällen konnte vollkommener Krankheitsstillstand erreicht werden. Der Ausgang eines Falles ist unbekannt.

Mein Assistent Dr. *Gottlob* hat über diese Resympathektomien vor kurzem im „Chirurg" publiziert. Er berichtet in seiner Arbeit über nun 19 Reoperationen am lumbalen Grenzstrang bei 18 Patienten. Ähnliche Berichte stammen von *Lindström* (1952, 14 Fälle), *Lilly* (1954, 11 Fälle). Daneben existieren noch einige Mitteilungen über Reoperationen bei vereinzelten Patienten.

Von den eigenen 19 Operationen waren 8 erfolglos, das ist knapp die Hälfte. 6 Operationen wurden nach dem Ergebnis als sehr gut gewertet, das heißt, daß eine wesentliche Besserung eintrat, die mindestens ein halbes Jahr nach der Operation noch anhielt. Bei 5 Operationen wurde der Erfolg mit gut gewertet, das heißt, daß eine wesentliche Besserung nur kürzer als 6 Monate anhielt oder es bestand keine wesentliche, sondern nur eine geringere Besserung. Bei den als gut bezeichneten Fällen kam es jedoch keinesfalls zu einer Verschlechterung des Leidens innerhalb von 6 Monaten. Erwähnt soll werden, daß bei einem Drittel der Fälle bereits eine hochgradige Atrophie, Exulzeration oder Gangrän vorlagen (Stadium IV).

Von den 19 Reoperationen wurde die Erstoperation nur sechsmal auf unserer Abteilung durchgeführt. Wir sind also bei einem Großteil der Erstoperationen nur auf Vermutungen über die Ursache des Mißerfolges angewiesen. Diese Vermutungen können jedoch fast immer durch objektive Befunde unterstützt werden, zum Beispiel durch Befunde anläßlich der Sekundäroperation, durch Schwitzteste, durch die Lage der Inzision zur Erstoperation usw.

Bei 10 Patienten wurde die Erstoperation zu tief durchgeführt. Acht von diesen Fällen konnten durch die Reoperation gebessert werden. Diese Zahlen sind besonders interessant, da sie uns einen Hinweis auf die Höhe geben, in der der lumbale Grenzstrang entfernt werden soll.

Die Annahme, daß der Grenzstrang bei der Erstoperation nicht gefunden werden konnte, wurde dann für wahrscheinlich angesehen, wenn dies aus dem Operationsbericht hervorging oder wenn die Schweißsekretion an der unteren Extremität vollkommen normal war. In 2 Fällen konnte hier durch die Reoperation eine Besserung erzielt werden. Daß bei einer Operation der Grenzstrang nicht auffindbar sein kann, geht schon aus den Untersuchungen von *Busch* hervor, der an unserem Spital an 100 Leichen

Präparationen vorgenommen hat und feststellen konnte, daß zahlreiche Varationsmöglichkeiten, Verdoppelungen des Stranges, wie auch Fehlen von Ganglien auf weiten Strecken bestehen können.

Eine Gruppe der Mißerfolge haben wir als die der gefäßbedingten Versager bezeichnet. Ist die Krankheit so weit anatomisch fortgeschritten, daß einfach nicht mehr genügend Kanäle für die Zirkulation zur Verfügung stehen, dann kann auch die Sympathektomie nicht mehr helfen. Wir stimmen daher vollständig mit *Vosschulte* überein, der erklärt hat, daß die Sympathektomie als ultimum refugium vor einer Amputation meist zu Mißerfolg verurteilt ist. Auch das Phänomen der paradoxen Gangrän *(Mandl)* wollen wir als gefäßbedingten Versager ansehen. Bei diesen gefäßbedingten Versagern führt die Reoperation in keinem Fall zu einem Erfolg.

Die Resultate unserer Untersuchungen über Reoperationen nach Sympathektomien lassen sich also so zusammenfassen, daß eine Reoperation dann Aussicht auf Erfolg hat, wenn es gelingt, die vorher nicht entfernten Ganglien in Höhe von L_1 bis L_3 zu exstirpieren. Neben der bei der ersten Operation angewendeten Schnittführung wird vor allem der Schwitztest Auskunft über diese Frage geben. Voraussetzung für einen Erfolg ist aber außerdem ein anatomisch nicht zu schwer geschädigtes Gefäßsystem.

Hier muß erwähnt werden, daß wir in letzter Zeit bei Amputationen die klassischen Lokalisationen der Amputation aufgegeben haben und grundsätzlich *sparsam* absetzen. Die alten Operationen nach *Lisfranc*, *Chopart* und *Pirogoff* scheinen wieder zu Ehren zu kommen. Aber auch die transmetatarsale Amputation bewährt sich. Bei schwer Gefäßkranken wird die Amputation in Eisanästhesie, wie ich sie hier in Wien eingeführt habe, vollkommen schmerzlos durchgeführt.

Die Frage der eventuellen Impotentia coeundi nach bilateraler Exstirpation des Ganglion lumbale I (*Rosenauer* u. a.) wird nicht diskutiert.

Ein außerordentlich wichtiger Punkt nach lumbalen Sympathektomien sind die gelegentlich auftretenden *postoperativen Neuralgien*, über die nur wenige Autoren geschrieben haben. Sie können die Patienten wochenlang nach gelungener Operation belästigen. Befallen sind die Nn. genitofemoralis, ilioinguinalis und cutaneus femoris lateralis.

Meine Mitarbeiter *Jelinek* und *Fritsch* haben sich mit dieser Folgeerscheinung beschäftigt und gefunden, daß nach der lumbalen Sympathektomie mit alter Technik bei 112 Operationen 33 Neuralgien (28,9%) aufgetreten sind, hievon waren 27 schwererer Natur. Seitdem wir uns der neuen Technik zur hohen lumbalen Sympathektomie bedienen, traten bei 32 Kranken nur mehr 4 Neuralgien (12%), davon eine schwererer Natur auf.

Man kann daher wohl sagen, daß die Neuralgien durch mechanischen Druck der bei der Operation verwendeten Spatel auf die oben erwähnten Nerven zustande kamen, was in der erwähnten Arbeit von *Jelinek* und *Fritsch* ausführlich behandelt wird.

Aortenthrombose

Innerhalb der arteriitischen Erkrankungen der Gefäße gewinnt die Thrombose der Aorta immer größere praktische Bedeutung. Während ich in meiner Monographie (1953) über nur 7 Fälle dieser Erkrankung berichten konnte, wurden seit Erscheinen dieses Buches an meiner Station in den Jahren 1953 und 1954 weitere 15 Kranke mit diesem Leiden beobachtet.

Welch hat 1898 das pathologische Bild der Thrombose der terminalen Aorta genau beschrieben. Die erste größere klinische Darstellung von derartigen Krankheitsfällen „Über die Embolie und Thrombose der Aorta abdominalis" stammt von *Hesse* aus Pertersburg. Damals wurden aus der Weltliteratur 72 Fälle zusammengestellt und schon damals konnte die Bedeutung eines Kollateralkreislaufes, der sich bei diesem Leiden ausbildet — lange vor der Einführung der Aortographie — erkannt und ergründet werden. Von einer Therapie war allerdings zu jener Zeit noch wenig die Rede. Besonders mit diesem Krankheitsbild befaßt und seine Symptomatologie vervollständigt hat *Leriche* (1923, 1940).

Das klinische Bild der Thrombose der terminalen Aorta besteht in Müdigkeit der Beine, Atrophie der Muskulatur, Mangel an trophischen Veränderungen der Haut, Blässe der Beine beim Stehen, unstabile Erektionen des Gliedes oft infolge mangelnder Füllung der Corpora cavernosa bedingt.

Eine ausgezeichnete Schilderung der Aortenthrombose und ihrer Klinik finden wir bei *Patel*. Hier wird das von *Leriche* geschilderte klinische Bild vielfach ergänzt und darauf hingewiesen, daß die Symptomatologie dieser Erkrankung immer leichter ist, als man auf Grund der pathologisch-anatomischen Veränderungen erwarten würde. Das Ende dieses Zustandes ist meist doch eine periphere Gangrän, die trocken bleibt und oft schließlich die Amputation beider Oberschenkel notwendig macht.

Wenn die Femoralispulse nicht tastbar sind, sind wir verpflichtet, falls keine Kontraindikation besteht, eine Aortographie auszuführen und je nach ihrem Ergebnis den Weg des therapeutischen Handelns einzuschlagen.

Das Alter der Patienten in unserem Material von Aortenthrombose betrug von 41 Jahren bis 65 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 54,2 Jahren. Es handelt sich immer um Männer. Die Kranken, die an unserer chirurgischen Station starben, zur Obduktion kamen und dabei als Zufallsbefund Aortenthrombose aufwiesen, sind in dieser Statistik nicht berücksichtigt.

Die Dauer der Erkrankungen von ihrem Beginn bis zur Aufnahme an unserer Station betrug 2 Wochen bis zu 24 Jahren. Unsere Kranken befanden sich, als sie zur Aufnahme kamen, in folgenden Stadien: siebenmal Stadium IV, zweimal Stadium III, dreimal Stadium II und zehnmal Stadium I. Die Stadieneinteilung bezieht sich auf die Angaben in meiner Monographie. Es ist also eine Tatsache, wie wir es auch in der früheren Mitteilung erwähnten, das Stadium I sehr lange bestehen bleibt und sich die Erkrankung durch viele Jahre nur in einer Claudicatio intermittens äußern kann, die aber dann oft relativ rasch in das Gangränstadium übergeht.

Was die Symptomatologie anbelangt, konnte ich feststellen, daß die mangelnde Errektion nach Angaben der Kranken nicht unbedingt zu dem Krankheitsbild gehört, und wir konnten weiter feststellen, daß Errektionsunmöglichkeit auch dann bestehen kann, wenn bei der Aortographie die Corpora cavernosa eindeutig gefüllt erscheinen.

Auffallend ist, daß bei diesen schweren Veränderungen der Bauchaorta der Allgemeinzustand bei unseren Kranken gut war und eine generalisierte Sklerose relativ selten beobachtet wurde. Die allgemeine Sklerose, insbesondere die des Gehirns, fanden wir bei unseren Kranken lediglich in 2 Fällen.

Bei allen den erwähnten Kranken wurde aus diagnostischen Gründen eine Aortographie ausgeführt, wobei wir jetzt nach folgenden Richtlinien vorgehen:

Um das Ausmaß einer Durchblutungsstörung mit Beteiligung der Beckenarterien oder der Aorta festzustellen, genügt es nicht, bei der lumbalen Aortographie eine Aufnahme der Gefäße des Beckens herzustellen, es müssen im Anschluß an die Injektion in die Aorta auch die Beinarterien dargestellt werden. Nur so kann die untere Grenze der Obliteration, weiters der Zustand der Kollateralen und der übrigen Beingefäße festgestellt werden. Da die arterielle Kreislaufzeit von der lumbalen Aorta zu den Beinen bei Vorliegen von Obliterationen stark variiert, müssen von den Beinarterien Serienaortogramme gewonnen werden — auf ihre Bedeutung hat besonders *Loosc* hingewiesen, der auch eine Serienaortographie fordert — oder der geeignete Moment für die Belichtung der Beinaufnahme wird durch die „intraarterielle Kreislaufzeitbestimmung mit Fluoreszin" *(Gottlob, Gyri* und *Bayer)* bestimmt. Manchmal gelangt trotz guter Ernährung einer Extremität kein Blut oder nur sehr wenig Blut von der Bauchaorta in das Bein. Es besteht da ein unsichtbarer Kollateralkreislauf (*Winslow*sche Anastomose, A. subclavia, Mammaria interna, Interkostalarterien, A. epigastrica inf., A. iliaca externa). Auch Serienaufnahmen können dann keine gefüllten Gefäße am Bein zeigen. Durch „aszendierende Arteriographie" kann dieser Kollateralkreislauf nachgewiesen werden, außerdem durch die Tatsache, daß Fluoreszin erst nach 50 Sekunden und länger von der Aorta in das Bein gelangt und hier nur stark verdünnt auftritt. Unterbrechungen in der Kontinuität von Gefäßen, die organisch unverändert sind, lassen auf das Zusammentreffen eines röntgenologisch sichtbaren und eines unsichtbaren Blutstromes schließen *(Gottlob).* Reicht die Obliteration bis in die terminale Aorta hinein, dann wird die „retropleurale Aortenpunktion", die an meiner Station von *Gottlob* und *Bayer* ausgearbeitet wurde, empfohlen, um nicht versehentlich eine Nierenarterie oder Mesenterialarterie zu punktieren.

Genaue Studien, die den ganzen Gefäßbaum einbeziehen, ergeben, daß die arteriosklerotischen Durchblutungsstörungen nur sehr selten lokal auftreten, so daß eine ideale Indikation für eine „Direct Surgery" nur selten gegeben ist.

Im übrigen sind die Ergebnisse der Aortographie ausgezeichnet in der Publikation von *Fontaine* und *Dubost* schematisch dargestellt.

Die Therapie der Aortenthrombose ist auch heute noch vornehmlich die hohe lumbale Sympathektomie. Dazu sei kurz folgendes zu bemerken: Die

Sympathektomie als isoliertes Verfahren kann natürlich die Grundkrankheit theoretisch nicht beeinflussen, wenn wir auch deutliche Besserungen beobachten konnten, die Jahre anhielten. Der Eingriff rangiert entweder als selbständiges Operationsverfahren oder aber vor oder gleichzeitig nach den sogenannten „direkten Operationen" am Gefäßohr, welche bekanntlich in der Desobstruktion und Endarterektomie bestehen.

Die Therapie der Zukunft aber ist zweifellos die Gefäßtransplantation, über welche jetzt am Kontinent und auch in Amerika unermüdlich gearbeitet wird.

Die Endarterektomie wurde von *Dos Santos* 1947 angegeben. Die Transplantation der Aorta wurde zum ersten Male von Oudot publiziert.

Gegen eine Injektionstherapie an der Aorta selbst — wiederholte Injektionen in die Aorta *(Loose)* — möchte ich mich entsprechend unserer Einstellung zur wiederholten intraarteriellen Injektion aussprechen.

Unser Material von 22 Fällen wurde mit folgenden Methoden behandelt:

Tabelle

Operationsart	Fälle	Mit Erfolg	Ohne Erfolg
Hohe lumbale Sympathektomie	7	6	1 (Ex.)
Sympathektomie und Resympathektomie	1	1	—
Sympathektomie, später Ablatio	6	—	6
Sympathektomie und Endarterektomie	1	1	—
Arterektomie	1	1	—
Endarterektomie allein	1	1	—
Transplantation der Aorta	1	—	1 (Ex.)
Zusammen	18	10	8

Keine chirurgische Therapie wegen zu schlechtem Allgemeinzustand: 4 Fälle (alle gestorben).

Beckenvenenthrombose

Es steht heute insbesondere nach den Arbeiten von *Bauer, Dimza* u. v. a. fest, daß das Bestehen einer chronischen Schwellung der unteren Extremitäten meistens eine Cava-Thrombose zur Ursache hat, welche am häufigsten nach Infektionskrankheiten auftritt. Diese Thrombosen der Vena cava inferior stellen wir durch die intraspongiöse Phlebographie gut dar.

Die einzige Therapie für diesen Zustand besteht in der Sympathektomie und derartige Fälle wurden in den letzten Jahren an meiner Station auch beobachtet und operiert. In der Hälfte der Fälle (6 Operationen) wurde ein günstiges Ergebnis erzielt.

Colitis ulcerosa

Im Jahre 1952 berichtete *Oppolzer* in der Gesellschaft der Ärzte in Wien über 5 Fälle von Colitis ulcerosa, welche durch lumbale Sympathektomie

plus Entfernung des Plexus hypogastricus sowie durch Entfernung der präaortalen autonomen Fasergeflechte, also durch eine Operation, die am Sympathicus und Parasympathicus ihren Angriffspunkt findet, behandelt wurden.

Wir sind sehr bald darangegangen, diese Mitteilung nachzuprüfen, haben jedoch nur am lumbalen Grenzstrang operiert. Wir haben uns dieser neuen Indikation um so mehr anschließen können, als die Colitis ulcerosa in jüngster Zeit als organische Manifestation eines neurodystrophischen Prozesses aufgefaßt wird. Tatsächlich fand auch mein Assistent Dr. *Luze* pathologische histologische Befunde an den Grenzstrangganglien. Es zeigten sich hier herdförmige entzündliche Infiltrate um die Ganglienzellen und außerdem reichliche Degenerationsformen an den Zellen.

In einer Publikation von *Luze* wurde zunächst über 2 Fälle von Colitis ulcerosa berichtet, die mit der lumbalen Sympathektomie behandelt wurden. Später wurden an meiner Station noch 3 weitere Kranke operiert. In allen Fällen sistieren die Schmerzen sofort und die Blutungen und Krämpfe ließen innerhalb einer Woche nach. Einen Monat nach der Operation fanden sich rektoskopisch die Ulcera abgeheilt, welche vorher bestanden hatten. Irrigoskopisch zeigte sich ein Schwinden der spastischen Darmveränderungen, allerdings bei Weiterbestehen einer verringerten Haustrierung.

Eine dieser Patientinnen wurde später wieder auf meiner Station aufgenommen. Der Erfolg hatte bei ihr 19 Monate angehalten. Dann kam es wieder zu Schleim- und Blutabgängen und Krämpfen im Mittel- und Oberbauch, dem Verlauf des Colon ascendens entsprechend. Dieses Rezidiv hatte nach einem sehr dramatischen Tod der Schwester der Patientin eingesetzt. Auf Bettruhe und Diät konnte das Leiden wieder zur Ruhe gebracht werden.

Kausalgie

Nach unseren Erfahrungen ist die Sympathicusoperation bei der schweren *Kausalgie* in über 50% der Fälle noch erfolgreich. Voraussetzung hiefür ist — wie ich es in meiner Monographie betont habe —, daß die Patienten keinem Alkoholabusus verfallen sind bzw. Rentenbegehren vorliegen.

Auch für den *Phantomschmerz* höheren Grades haben wir wiederholt mit Erfolg die Sympathektomie angewendet. Der Prozentsatz der Besserungen ist höher, als bei der Kausalgie.

Eine Beobachtung der letzten Jahre, welche die Problematik dieser Indikation beleuchtet, ist folgende:

Wir haben natürlich in einer ganzen Reihe von Fällen mit peripheren Gefäßerkrankungen ohne Erfolg sympathektomiert und es wurde bei diesen Kranken eine Ablatio notwendig. Es war nun auffallend, daß bei 3 Fällen unserer Beobachtung trotz der der Amputation vorausgehenden Sympathektomie, die anatomisch einwandfrei durchgeführt worden war, ein Phantomschmerz auftrat, der allerdings niemals so heftiger Art war, daß er besondere therapeutische Maßnahmen erfordert hätte.

Zusammenfassung

1. Die vorgebrachten Bemerkungen zur Sympathicuschirurgie stellen eine Fortsetzung der im Jahre 1953 erschienenen Monographie über diesen Gegenstand dar. Sie beziehen sich auf den Stand der Sympathicuseingriffe bei Apoplexie, bei der Hochdruckkrankheit und bei der peripheren Sklerose. Zur Ausschaltung der unteren Extremität wird eine neue Technik der hohen lumbalen Sympathektomie angegeben, mit welcher tatsächlich die höheren lumbalen Ganglien erreicht werden können.

2. Es wird weiter gezeigt, daß Reoperationen am Sympathicus oft Erfolg haben können, wenn auch die erste Operation erfolglos war. Es wird klinisch über 22 Aortenthrombosen und deren Symptomatologie berichtet. Auf die Bedeutung der aszendierenden Arteriographie wird nachdrücklich hingewiesen. Die Colitis ulcerosa scheint durch Sympathicuseingriffe günstig beeinflußt zu werden.

3. Schließlich wird zu Beginn der Abhandlung ein allgemeiner Gesichtspunkt berührt und festgestellt, daß das Blut von Sympathektomierten intramuskulär injiziert, bei den schmerzhaften Fällen von peripherer Sklerose therapeutisch wirksam sein kann. Wenn auch diese Befunde nicht objektiviert werden konnten, und wenn auch die praktische Bedeutung dieser Tatsache unbedeutend ist, kann die theoretische Ursache dieser Erfolge von großem Interesse sein.

Summary

1. Continuing some chapters of my textbook on Sympathetic Block and -Surgery (Springer-Verlag, Vienna 1953) some remarks are given on sympathetic surgery in apoplexia, in peripheral sclerosis of the limbs, in hypertension and in colitis gravis.

2. It is demonstrated that secondary operations on the sympathetics may be successful, even if primary operation failed. 22 cases of thrombosis of the aortal bifurcation are described and the significance of "ascending arteriography" is emphasised.

3. Observations are mentioned which showed that blood of patients which were sympathectomised leads to clinical improvement if intramusculary injected in cases with pains for occlusive arterial diseases of the limbs. It is made clear that his fact may be only of theoretical interest.

Literatur

Bues, E., Der Chirurg *1954*, 443. — *Busch, W.*, Helvet. Chir. Acta *17* (1954), 143. — *Dimza, A.*, XIV[e] Soc. Internat. de Chir., Paris, 1951. — Editorial in J. amer. med. Assoc. *154*, 11 (1954), 914. — *Elliott, C. V.*, und *M. E. Peck*, J. amer. med. Assoc. *148*, 6 (1952), 427. — *Fontaine, R.*, und *C. H. Dubost*, Assoc. Franc. de Chir. Paris, 1954. — *Gottlob, R.*, Langenbecks Arch. klin. Chir. *272* (1952), 408. — *Gottlob, R.*, Langenbecks Arch. klin. Chir. *277* (1954), 483. — *Gottlob, R.*, und *W. Gyri* und *O. Bayer*, Chirurg *24* (1953), 353. — *Gottlob, R.*, und *O. Bayer*, Chirurg *25*, 8 (1954), 346. — *Green, D. M., J. N. Nelson, G. A. Doods* und *R. G. Smally*, J. amer. med. Assoc. *144* (1950), 439. — *Hanfstängl, E.*, Med. Klin. *47* (1952), 255. — *Hesse, E.*, Arch. Klin. Chir. *115* (1921), 812. — *Jeffers, W. A.*, J. amer. med. Assoc. *153* (1953), 502. — *Kubicek, F.*, Klin. Med. (im Druck). — *Leriche, R.*, Presse méd. *48* (1940), 601. — *Leriche, R.*, und *A. Morel*, Ann. Surg. *127* (1948), 193. — *Lilly, G. D., D. W. Smith, C. F. Biggane* und *J. T. Jana*, Surgery 35 (1954), 1. — *Lindström, B. L.*, Acta Chir. Scand. *103* (1952), 370. — *Loose, K. E.*, Int. Soc. of Angiology, Lisbon, 1953. — *Luze, W.*, Wien. klin. Wschr. *18* (1953), 344. — *Mandl, F.*, Blockade und Chirurgie des Sympathicus. Springer,

Wien, 1953. — *Mandl, F.*, Wien. Klin. Wschr. *63*, (1951), 8, 141; 9, 161. — *Mandl, F.*, und *A. Fritsch*, Wien. klin. Wschr. (im Druck). Chirurg *12* (1954), 546. — *Mandl, F.*, und *A. Rabinovici*, zit. Monographie *Mandl*. — *Millikan, Lundy* und *Smith*, J. amer. med. Assoc. *151* (1953), 438. — *Oppolzer, R.*, Wien. klin. Wschr. *64* (1952), 439. — *Oudot, J.*, Mém. Acad. Chir., Paris, 77/20 (1951), 642. — *Patel, J.*, Presse méd. *58*, 13 (1950), 212. — *Raab, W.*, und *J. R. Humphreys*, Amer. J. Physiol. *148*, 2 (1947), 460. — *Reisner, H.*, Wien. Med. Wschr. *28* (1953), 511. — *Rosenauer, F.*, Wien. Med. Wschr. *102* (1952), 519. — *Ruben, J. E.*, und *R. A. Mayer*, J. amer. med. Assoc. *153* (1953), 1002. — *Vosschulte, K.*, Grundlagen der Schmerzbekämpfung durch Sympathicusausschaltung. Urban & Schwarzenberg, Berlin-München, 1949. — *Wanke, R.*, Chirurg *4* (1954), 150. — *Welch, W. H.*, zit. bei *Elliott*. — *Zintel, H. A.*, Surgery *34* (1953), 438.

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. *F. Mandl*, Chirurgische Abteilung des Kaiser-Franz-Joseph-Spitals, Wien X., Kundratstraße 3.

Aus der Chirurgischen Abteilung des Kaiser-Franz-Joseph-Spitals in Wien
(Vorstand: Prof. Dr. *F. Mandl*)

Sympathicusblockaden mit länger wirkenden Anästhesiemitteln

Von

R. Gottlob

Die Indikationen zur Sympathicusblockade wurden seit der Einführung der Methode zur Operationsanästhesie *(Sellheim, Laewen, Kappis, Finsterer)*, zur Differentialdiagnose viszeraler Erkrankungen *(Laewen)* sowie zu deren Therapie (*Brunn* und *Mandl, Mandl*), durch zahlreiche Publikationen auf fast alle Gebiete der Medizin ausgedehnt. Eine kritische Übersicht dieser Indikationen ist in der Monographie von *Mandl* und in dem großen Werk von *Bonica* [8] enthalten.

In den Jahren 1947 bis 1954 wurden an unserer Abteilung 1155 Grenzstrangblockaden durchgeführt, davon 211 Blockaden des Ganglion stellatum und des Halsgrenzstranges, 456 Blockaden des thorakalen Grenzstranges und 488 Blockaden des lumbalen Grenzstranges. Eine weitere, größere Anzahl von Blockaden wurde teils ambulant, teils auf den Krankensälen ohne besonderen Vermerk in den Operationsprotokollen durchgeführt. Diese Blockaden sind in den oben angeführten Zahlen nicht berücksichtigt. Während des Zeitabschnittes wurde über die Ergebnisse der Blockaden bei verschiedenen Erkrankungen aus obiger Abteilung vielfach berichtet [26—28, 42, 48—54]. Es ist der Zweck dieser Arbeit, die Erfahrungen aus 334 Grenzstrangblockaden wiederzugeben, bei denen protrahiert wirkende Anästhesiemittel verwendet wurden.

Da die Dauer einer örtlichen Anästhesie mit Novocain (Procain) relativ kurz ist, wurden schon zahlreiche Versuche unternommen, eine länger wirkende lokale Anästhesie zu erzielen. Die Methoden verfolgen dabei eines der drei folgenden Prinzipien: 1. Es wird eine verlängerte Anästhesiewirkung durch wiederholte Applikation erzielt. 2. Es wird versucht, die Resorption des zugeführten Anästheticums zu verzögern. 3. Das Nervengewebe wird durch chemische Substanzen vorübergehend oder dauernd geschädigt.

Zu 1. Mit *wiederholten Novocaininjektionen* beschäftigen sich *Donaggio* und *Stieve*. Die Autoren zeigten, daß nach wiederholten Injektionen in einen peripheren Nerv oder in den Grenzstrang zunächst reversible, dann irreversible degenerative Veränderungen des Nervengewebes auftreten. Solche Veränderungen nach einmaliger Injektion wurden schon von *Mandl* und *Rabinovici* [48, 49, 50, 53, 69] experimentell am Grenzstrang von Katzen nach-

gewiesen. Das Prinzip der mehrfachen Novocaininjektion ist also mit dem der chemischen Schädigung des Nervengewebes verwandt.

Um bei der wiederholten Novocaininjektion die mehrfachen Einstiche zu ersparen, haben *Thomason* und *Moretz* durch die eingestochene Nadel einen Katheter so eingeführt, daß dessen Spitze nach Zurückziehen der Nadel in der Gegend des Grenzstranges liegen bleibt. Durch den Katheter kann beliebig oft Novocain nachgespritzt werden. Einer ähnlichen Methode bedienen sich u. a. *Lievain* sowie *Starlinger*. *Oppolzer* berichtete kürzlich über eine Daueranästhesie des Splanchnicus durch einen bei der Operation eingeführten, bei der Laparotomiewunde herausgeleiteten Katheter. Diese Methode dient besonders zur Behandlung der akuten Pankreatitis. An unserer Abteilung hat *Luze* durch sein Zielgerät einen Katheter zum Ganglion stellatum vorgeschoben und so mit gutem Erfolg Daueranästhesien erzielt.

Zu 2. Durch zahlreiche Methoden wurde versucht, die Resorption des eingespritzten Anästheticums zu verzögern. Die Beimengung von *Adrenalin (Braun)* zur anästhesierenden Lösung ist bei verschiedenen Indikationen zur Grenzstrangblockade unzulässig. *Mandl* berichtet in seiner Monographie [53] über verschiedene, zum Teil von ihm selbst stammende Versuche und Selbstversuche mit Zusätzen von Phosphaten, Kaliumsulfat, Coffein, Pyramidon oder Chinin. Die Mittel waren entweder nur wenig wirksam oder gewebeschädigend.

Zahlreiche Versuche beschäftigen sich damit, die Resorption eines Anästhesiemittels durch Zusatz visköser Medien zu verzögern. *Ölige Lösungen* verwendete erstmalig *Yeomans* (1928), im deutschsprachigen Schrifttum *Hayek*. Bekannte ölhaltige Präparate sind das *Benacol* sowie das *Proctocain* (Literatur bei *Ansbro* und Mitarbeiter), weiters das *Depot-Novanaesth (Moritsch, Moritsch* und *Bejdl)* und das *Depolipon*. *Duncan* und *Jarvis* konnten zeigen, daß die protrahierte Anästhesiewirkung dieser Mittel weniger der durch das Öl verzögerten Resorption zu verdanken ist, als vielmehr einer chemischen Schädigung des Nervengewebes durch Benzylalkohol, der in fast allen öligen Anästhesie-Präparaten enthalten ist. Diese Ansicht konnte auch *Kelly* durch experimentelle Untersuchungen bestätigen. Somit würden die öligen Anästhesiemittel eher der letzten, unter 3. besprochenen Gruppe angehören.

Neben öligen Medien wurden vielfach wasserlösliche, hochmolekulare Verbindungen zur Verzögerung der Resorption verwendet. Außer Gelatine *(Denecke)* fanden besonders synthetische Präparate wie Periston oder Kollidon *(Düttmann, Starlinger, Simon)* oder das in Frankreich gebräuchliche „Subtosan" (*Roux, Leger* u. a.) Anwendung. Nach *Starlinger* reicht die Wirkung des Kollidon jedoch nicht aus, um die Zahl der notwendigen Injektionen wesentlich herabzusetzen.

Die retardierende Wirkung der öligen und wasserlöslichen viskösen Stoffe ist somit nicht befriedigend. Hinzu kommt, daß besonders von den öligen Stoffen öfters Reizwirkungen auf die Gewebe und Fremdkörperreaktionen gesehen wurden (*Ansbro* und Mitarbeiter, *Rappaport*). Beson-

deres Augenmerk verdienen daher Präparate, bei denen ein in Wasser schwer lösliches Anästheticum verwendet wird. Ein solches Mittel ist die Procain-Base und das Anästhesin. Eine Verwendung dieser Mittel in wässeriger Aufschwemmung [56] wird wegen der Sedimentierung und der dadurch bedingten ungenauen Dosierung des Mittels abgelehnt [70]. Die Procain-Base verträgt auch nicht die Hitze-Sterilisation. Es war daher ein großer Fortschritt, als erstmalig *Rappaport* ein in einem organischen Lösungsmittel gelöstes, wasserunlösliches Anästheticum verwendete.

Das von *Rappaport* hergestellte Prolongal-Benzocain wirkt folgendermaßen: Das Anästheticum befindet sich in seinem organischen Lösungsmittel (das natürlich nicht giftig oder gewebeunverträglich sein darf) in labilem Gleichgewicht. Wird das Präparat injiziert, dann mischt sich das organische Lösungsmittel mit dem Gewebswasser. Hierdurch fällt das Anästheticum aus, die Resorption dauert, da es nahezu wasserunlöslich ist, längere Zeit. Während dieser Zeit ist die Anästhesie wirksam. Die ersten klinischen Berichte über das Prolongal stammen von *Spira*. Auch an unserer Abteilung wurde das Mittel mehrfach erprobt.

Später haben wir das in Österreich hergestellte, auf dem gleichen Prinzip basierende *Rhaetocain* benützt. Über unsere ersten Erfahrungen mit diesem Mittel hat bereits *Ortner* berichtet. Inzwischen liegen weitere Berichte über das Präparat vor [23, 24, 30, 37, 64, 75]. Dasselbe Wirkungsprinzip kommt auch dem in den USA. hergestellten *Efocaine* zu [2, 3, 7, 11, 36, 76].

Zu 3. Wie erwähnt, wirkt schon Procain allein auf den sympathischen Grenzstrang im Sinne einer Zelldegeneration ein. Eine stärkere Wirkung kommt dem Benzylalkohol zu, dem in erster Linie die protrahierte Wirkung der öligen Anästhesiemittel zu danken ist. Nach *Kelly* kommt eine Dauerwirkung nur dann zustande, wenn das Präparat mindestens 10% Benzylalkohol enthält. Außer in den erwähnten öligen Präparaten ist Benzylalkohol auch im *Rectocain* enthalten [71] sowie im *Symprocain*, einem Gemisch von 1%igem Novocain und 2,5% Benzylalkohol [22, 35, 73].

Die stärksten Zerstörungen in den sympathischen Ganglien werden zweifellos durch Alkohol erzielt. Dieses Mittel wurde erstmalig von *Swetlow* zur Blockade verwendet, die Methode wurde von *I. C. White* ausgebaut, in der Folgezeit hauptsächlich zur Behandlung der Angina pectoris verwendet, wegen der häufig auftretenden Alkoholneuritiden aber vielfach wieder aufgegeben. (Die umfangreiche Literatur hiezu findet sich bei *Mandl* [53].) Über Alkoholblockaden bei peripheren Durchblutungsstörungen berichteten *Stern* sowie *Fuchsig*. Der Einfluß des Alkohols auf das Nervengewebe wurde von *Merrick* sowie von *Glaninger* und *Burian* histologisch untersucht.

Die unangenehmen Neuritiden nach Alkoholinjektion waren der Anlaß, nach einem neuen Mittel zu suchen, dessen Nebenwirkungen harmloser sind. *Mandl* und *Rabinovici* haben an Versuchstieren erstmalig wäßrige Phenollösung in die Ganglien injiziert, sie konnten zeigen, daß in den ersten zwei Wochen eine komplette Degeneration der Nervenzellen zu sehen ist. Später kommt es zu einer Regeneration, die aber nach 90 Tagen noch nicht vollständig ist. Die Verwendung von Phenol geht auf Experimente von

Asher und *Pearce* zurück, die auf Vorschlag von *Bayliss* die Nieren ihrer Versuchstiere denervierten, indem sie die Nierenarterien mit Phenol behandelten. In die Klinik wurde das Phenol von *Doppler* eingeführt [14, 15, 16], der damit die Adventitia verschiedener Gefäße pinselte oder es dorthin injizierte, um so eine periarterielle Sympathektomie zu erzielen. Über Sympathicusblockaden mit Phenol berichten *Haxton* [32, 33], *Boyd* und Mitarbeiter, *Mandl* [49, 50, 53] sowie *Skapinker*.

Eigenes Material und Indikationen zur verlängerten Blockade

Während der Berichtszeit (1947—1954) wurden an unserer Abteilung 334 Blockaden mit Daueranästhesiemitteln durchgeführt. Es wurde nur 6%ige Phenollösung und 3%iges Rhaetocain verwendet. Tab. 1 zeigt, wie oft die einzelnen Mittel in den verschiedenen Regionen des Grenzstranges angewendet wurden.

Tabelle 1

Abschnitt des Grenzstranges	6%ige wässerige Phenollösung	3%iges Rhaetocain	Zusammen
Ganglien stellatum und Halsgrenzstrang	76	52	128
Thorakaler Grenzstrang	69	29	98
Lumbaler Grenzstrang	68	40	108
Zusammen:	213	121	334

Über die Indikationen zur Anwendung der Daueranästhetica wäre allgemein zu bemerken: Eine Blockade mit Phenol oder Rhaetocain kommt zu rein diagnostischen Zwecken selbstverständlich kaum in Betracht. Im wesentlichen sind es chronische Erkrankungen, bei denen wir zu diesen Mitteln greifen werden. Im folgenden seien einige Indikationen aufgezählt, die uns zur Verwendung der Daueranästhesiemittel veranlaßt haben.

Stellatum-Blockaden mit verlängerter Wirkungsdauer haben wir häufig bei postkommotionellen Beschwerden vorgenommen. Gelegentlich haben wir auch die oberen Ganglien des Halsgrenzstranges infiltriert, wie es besonders *Blumensaat* empfohlen hat. Bei postapoplektischen Lähmungen führen wir meist die Sympathektomie operativ durch. Soll nur blockiert werden, dann sind die Daueranästhetica am Platze. Beim Ménièreschen Symptomenkomplex haben wir schon nach einer einzigen Stellatuminfiltration mit Procain Remissionen von mehreren Monaten gesehen. Trotzdem glauben wir, daß auch hier Daueranästhesiemittel zu empfehlen sind, ebenso wie bei verschiedenen Formen von Migräne.

Die Sympathicusblockade als Therapie der Angina pectoris wurde schon 1925 von *Mandl* [45] angegeben. Diese Krankheit ist eine besondere Indikation für protrahiert wirkende Mittel, wurden doch die meisten Alkoholblockaden wegen Angina pectoris durchgeführt [53]. Infiltriert wird das Stellarganglion,

außerdem die vier obersten Thorakalsegmente. Weitere Indikationen für Anwendung der Daueranästhetica am thorakalen Grenzstrang sind die chronische Pankreatitis und chronische, nicht zu operierende Gallenleiden. Gelegentlich haben wir auch Phenol oder Rhaetocain angewendet, um nach einer Thorakotomie Interkostalschmerzen vorzubeugen. Das Mittel kann zu diesem Zwecke bei offenem Thorax paravertebral injiziert werden (Fall 2).

Eine besondere Indikation zur Blockade des thorakalen Grenzstranges (zugleich auch der Interkostalnerven) ist der Pleuraschmerz bei malignen Erkrankungen mit Lungen- und Pleurabeteiligung. Dieses Verfahren wurde unseres Wissens noch nicht beschrieben. Da die Veränderungen oft ausgedehnt sind, müssen meist zahlreiche Segmente infiltriert werden. In solchen Fällen empfiehlt es sich, die Injektionen in Narkose durchzuführen. Behandelt wurden 2 Fälle mit inoperablem Bronchus-Karzinom und eine Patientin mit Lungen- und Pleurametastasen nach Mamma-Karzinom. Bei einem Mann mußten 10 Segmente in 2 Sitzungen mit Phenol infiltriert werden, bei der Patientin genügten 5 Segmente in einer Sitzung. Beide Fälle blieben mehrere Monate beschwerdefrei. Bei dem dritten Fall (Mann mit Bronchus-Karzinom) war die Infiltration von 5 Segmenten erfolglos.

Ausgedehnte Phenolblocks des thorakalen und lumbalen Grenzstranges, zugleich mit Infiltration der Nervi splanchnici haben wir bei 2 Patientinnen mit Hypertonie durchgeführt, bei denen eine Operation wegen des Alters (über 55 Jahre) und wegen schlechter Nierenfunktion gegenindiziert war. Beide Patientinnen litten an starken Kopfschmerzen. Durch die Blockaden (Th 6—12, L 1—2 und Splanchnicusanästhesie beiderseits) wurden weder die subjektiven Beschwerden noch der Blutdruck gebessert. Über Fehlschläge oder auch nur fragliche Erfolge von Blockaden bei Hypertonie berichtet auch *Mandl* [53]. Die beiden oben angeführten Fälle mit sehr ausgedehnten Blockaden — es wurden jeweils 3 Sitzungen benötigt —, bestätigen erneut den Zweifel am Wert der Blockadebehandlung bei der Hochdruckkrankheit.

Am lumbalen Grenzstrang wurden Dauerblockaden vor allem zur Behandlung der peripheren Sklerose angelegt. Zahlreiche Fälle, bei denen die lumbale Sympathektomie gegenindiziert war, konnten so oft wesentlich gebessert werden. In seltenen Fällen, bei denen während der Operation der lumbale Grenzstrang nicht gefunden werden konnte, haben wir das Retroperitoneum mit Phenol gepinselt [29] und konnten so eine länger dauernde sympathische Denervierung erzielen, wie durch Schwitzteste nachweisbar war.

Auf eine andere Indikation für die Dauerblockade weist schon *Haxton* hin. Es sind das postthrombotische Zustandsbilder, die nach Blockade, ebenso wie nach Sympathektomie oft weitgehend gebessert werden. Der günstige Effekt kann nach Dauerblockaden Monate, ja sogar Jahre anhalten. Wiederholt haben wir gesehen, daß Patienten nach Nachlassen der Wirkung um neuerliche Blockaden baten.

Schließlich sollen noch zwei wenig erprobte Indikationen für protrahierte Blockaden erwähnt werden. *Gohrbandt* schlug zur Behandlung der mul-

tiplen Sklerose Stellatum- und lumbale Grenzstrangblockaden vor. Wir haben bei solchen Erkrankungen gelegentlich Daueranästhetica angewendet und auch bei einigen Fällen gute Erfolge gesehen. Bei der Neigung dieser Erkrankung zu spontanen Remissionen ist eine Beurteilung des Erfolges natürlich noch nicht möglich. Dasselbe trifft für Erkrankungen des Dickdarmes zu. So haben wir neben der von *Oppolzer* empfohlenen lumbalen Sympathektomie zur Behandlung der Colitis ulcerosa Dauerblockaden des Sympathicus durchgeführt.

Beobachtungen zur Wirkungsdauer der protrahiert wirkenden Anästhesiemittel

Von besonderem Interesse schien uns die Frage, wie lange die sympathischen Gebilde durch die Anästhesie ausgeschaltet werden. Die Beurteilung, wie lange eine sympathische Lähmung besteht, ist durch Messung der Hauttemperatur möglich, außerdem durch den Nachweis der fehlenden Schweißsekretion im Bereiche der denervierten Region. Am einfachsten ist aber die Feststellung des *Horner*schen Syndroms nach Blockade des Ganglion stellatum oder des Halsgrenzstranges. Es schien uns von Interesse, die Dauer des Hornerschen Syndroms nach Blockade mit Novocain ($^1/_2$%ig), Phenollösung (6%ig) und Rhaetocain (3%ig) festzustellen.

Bekanntlich dauert die Einwirkung des Novocains auf den Grenzstrang wesentlich länger, als auf einen Spinalnerven, sei es in Form von Leitungsanästhesie oder als „Feldblock". Dies hängt vermutlich mit den degenerativen Veränderungen zusammen, die die Ganglienzellen nach Novocaininfiltration erleiden (siehe oben [48, 49, 50, 53, 69]). Während eine Leitungsanästhesie eines Spinalnerven selten länger als 2 Stunden anhält, dauert die sympathische Lähmung nach einer gut sitzenden Grenzstrangblockade mit $^1/_2$%igem Procain wesentlich länger (Tab. 2). Es ist daher erstaunlich, wenn *Simon* mit 2%igem Novocain nur 3 Stunden lang ein *Horner*sches Syndrom beobachten konnte, während die Erscheinungen nach Zusatz von Kollidon nur auf 6 Stunden verlängert wurden. Es sei hier gleich vermerkt, daß wir wiederholt Gelegenheit hatten, die gleiche Stelle des Grenzstranges in Intervallen von mehreren Tagen mehrfach zu infiltrieren. Auch nach einer solchen mehrfachen Infiltration konnten wir nie beobachten, daß das *Horner*sche Syndrom dann von längerer Dauer war. Diese Beobachtung stimmt mit den Angaben von *Stieve* überein, der eine verlängerte Wirkung der Novocainblockade erst nach der 10. bis 20. Blockade sah. Beobachtungen über eine derartige Anzahl von Blockaden an der gleichen Stelle stehen uns nicht zur Verfügung.

Beobachtungen über die Dauer des *Horner*schen Syndroms nach Infiltration mit *Symprocain* (1% Novocain + 2,5% Benzylalkohol) wurden von *Schmitt* angestellt. Bei den Fällen dauerte die sympathische Lähmung im Durchschnitt 2 bis 3 Tage, bei vereinzelten Fällen aber wesentlich länger, einmal über 2 Monate lang. *Schmitt* führt die unterschiedliche Zeitdauer darauf zurück, daß das Ganglion mehr oder weniger gut getroffen wird, eine Erklärung, die wir unabhängig davon auch für unsere Beobachtungen

(Tab. 2) aufgestellt hatten. Mit dem Symprocain verwandt ist das *Rectocain* Hier wurden Fälle mit einer Wirkungsdauer von 3 und 10 Wochen beobachtet [71].

Für das ölige Depot-Anästhesiemittel „Depot-Novonästh" stellte *Moritsch* eine Wirkungsdauer von 48 bis 72 Stunden fest, in Einzelfällen dauerte der Effekt 10 bis 12 Tage.

Versuche über die Dauer der Phenolwirkung im Experiment zeigten, daß nach Injektion in das freigelegte Ganglion die Erscheinungen des „*Horner*" im Durchschnitt 14 Tage dauerten, im Gegensatz zu der 5 Tage dauernden Novocainwirkung. Diese Ergebnisse aus der schon mehrfach zitierten Arbeit von *Mandl* und *Rabinovici* [48, 49, 50, 53, 69] sind die einzigen Untersuchungen mit Verwendung von 6%igem wäßrigem Phenol, zugleich die einzigen Untersuchungen über die Dauer des „*Horner*" nach Phenolinjektion. *Haxton* beobachtete nach Injektion von 10%igem Phenol in den lumbalen Grenzstrang das Bestehen von Schweißsekretionsstörungen an den Beinen bis nach 4 und $4^1/_2$ Jahren. *Bonica* sah Wirkungen von 2 bis 6 Wochen, vereinzelt bis zu 13 Monaten.

Über das *Rhaetocain* liegen nur Berichte vor, die sich mit der Wirkung auf Spinalnerven befassen [23, 24, 30, 37, 64, 75]. Lediglich *Ortner* berichtet über einen Fall, bei dem das *Horner*sche Syndrom 10 Tage andauerte. *Rappaport* fand bei subkutaner Injektion seines nach dem gleichen Prinzip wirkenden Präparates eine 2 bis 4 Wochen dauernde Anästhesie.

Tab. 2. *Dauer des Hornerschen Syndroms*

Vollständige Beobachtungen bis zum Abklingen der Erscheinungen			Tage	Unvollständige Beobachtungen. Das Hornersche Syndrom bestand noch weiter	
Procain	Phenol	Rhaetocain		Phenol	Rhaetocain
4	—	—	Weniger als 1	—	—
15	2	1	1	—	—
8	3	5	2	—	—
2	2	—	3	1	4
1	2	1	4— 5	5	8
—	3	2	6—10	6	4
—	—	—	1 Monat	3	2
—	—	—	3 Monate	1	2
—	—	—	6 Monate	2	1

Prüfen wir die Wirkungsdauer einer Stellatumanästhesie, die unter klinischen Bedingungen durchgeführt wurde, so müssen wir zunächst mit der schon angedeuteten Schwierigkeit rechnen, daß das Ganglion nicht immer gleich gut getroffen wird. Während es gelegentlich zu „Volltreffern" kommen wird, muß man annehmen, daß in den meisten Fällen das Ganglion nur durch Diffusion des Mittels im Gewebe erreicht wird. Bei Mitteln mit prolongierter Wirkung kommt noch hinzu, daß es nicht immer möglich sein

wird, die Patienten bis zum Nachlassen der Lähmungserscheinungen zu beobachten. Aus diesem Grunde sind in Tab. 2 Fälle mit vollständiger Beobachtung — bis zum Nachlassen der sympathischen Lähmung — und Fälle, die nicht bis zum Nachlassen des „*Horner*" beobachtet werden konnten, gesondert angeführt. Es soll betont werden, daß die klinische Besserung nach Stellatumblockade oft wesentlich länger anhält, als das Hornersche Syndrom.

Die wesentlich längere Dauer der sympathischen Lähmung nach Anwendung von Phenol und Rhaetocain geht aus der Tabelle eindeutig hervor. Das *Horner*sche Syndrom dauerte nach Procainanwendung im Durchschnitt $1^1/_2$ Tage, das Abklingen konnte bei allen 30 Fällen beobachtet werden. Die durchschnittliche Dauer nach Phenol- oder Rhaetocaininjektion betrug um 20 Tage, wobei jedoch über die Hälfte der Fälle nicht bis zum Abklingen des „Horner" beobachtet werden konnte. Die Wirkungsdauer von Phenol und Rhaetocain war annähernd gleich.

Komplikationen nach Blockaden mit Daueranästhesiemitteln

Komplikationen, die nach Anwendung von Daueranästhesiemitteln entstehen können, sind prinzipiell die gleichen, die auch nach einfacher Novocainblockade vorkommen. Die schädlichen Effekte können jedoch viel schwerwiegender sein. Die folgenden, eventuell möglichen Komplikationen sollen hier besprochen werden: 1. Die intradurale Injektion. 2. Die intravasale Injektion. 3. Das Anstechen der Pleura oder der Lunge. 4. Die Schädigung von Spinalnerven. 5. Durch die paravertebrale Injektion verursachte Infekte.

Zu 1. Bei Verwendung von $^1/_2$%iger Procainlösung kann eine intradurale Injektion harmlos verlaufen, wenn es sich um mehr kaudale Segmente handelt. Hingegen sind letale Komplikationen nach intraduralen Injektionen am Hals- und oberen Brustgrenzstrang beschrieben worden (u. a. [1, 65]). *Volkmann*, der die Komplikationen von 78.000 eigenen und fremden Sympathicusblockaden zusammengestellt hat, berichtet über 42 Komplikationen durch Anstechen des Duralsackes, von denen 17 tödlich waren. Werden Daueranästhesiemittel intradural injiziert, dann sind schwerste Folgen unvermeidlich, auch wenn mehr kaudale Segmente infiltriert wurden.

Solche Schäden nach Symprocainanwendung wurden von *Fuss* mitgeteilt. Nach Alkohol kommt es zu einer Brown-Sequardschen Paralyse, wenn das Mittel in den Duralsack gelangt, eine Erfahrung, die schon von mehreren Autoren berichtet wurde (Literatur bei *Mandl* [53], S. 337). *Haxton* sah nach lumbaler Phenolblockade einmal eine 3 Monate anhaltende Quadriceps-Schwäche und führt diese auf eine Injektion in ein Foramen intervertebrale zurück. Schwere Erscheinungen nach intraduraler Injektion von *Efocaine*, einem Präparat, das ähnlich wie das Rhaetocain wirkt, berichten *Angerer* und Mitarbeiter, *Shapiro* und *Norman* sowie *Buttingham* und Mitarbeiter. An unserer Abteilung haben wir einen schweren Fall mit Lähmungen nach intraduraler Phenolinjektion gesehen.

Fall 1. J. M., 55jährige Patientin. 2 Jahre vor der Aufnahme wurde auswärts eine Magenresektion wegen Adeno-Karzinoms durchgeführt. Bei der Aufnahme bestand hochgradiger, kompletter Verschlußikterus. Die Laparatomie ergab, daß eine Metastase im Pankreaskopf vorlag. Einige Drüsen in Nachbarschaft des Ductus choledochus waren vergrößert und trugen ebenfalls zur Kompression des Ganges bei. Lediglich knapp an der Leberpforte wurde ein freies Stück des Ductus hepaticus gefunden. Es wurde ein Anastomose des Ductus hepaticus mit einer Y-förmig ausgeschalteten Jejunumschlinge angelegt. Postoperativ blaßte die Patientin in kurzer Zeit vollkommen ab. Es bestanden aber starke Schmerzen im Oberbauch, die eher nach links ausstrahlten, außerdem häufiges Erbrechen. Diese Beschwerden wurden auf den malignen Prozeß im Pankreas zurückgeführt. Um der Patientin eine Erleichterung zu verschaffen wurde eine Dauerblockade der Pankreassegmente beschlossen.

Die Blockade wurde in Penthothalkurznarkose durchgeführt, da die Patientin durch ihre ständigen Schmerzen schon sehr empfindlich geworden war. In Rechtsseitenlage wurde in den Thorakalsegmenten 8 bis 10 links jeweils 5 ccm Procainlösung und hierauf 3 ccm der 6%igen wäßrigen Phenollösung injiziert. Hiebei sollte die Technik der Blockade einem jüngeren Kollegen vorgeführt werden. Es wurde daher besonders auf die üblichen Maßnahmen zur Vermeidung von Komplikationen geachtet. Die Nadeln wurden ohne Spritze eingeführt, es wurde geprüft, ob bei Inspiration der Patientin Flüssigkeit eingezogen wurde, vor jeder Injektion wurde noch mit der Spritze aspiriert, wobei weder Liquor noch Blut aufgezogen wurde. Trotzdem bestand bei der Patientin nach dem Aufwachen eine anästhetische Zone von Th 10 abwärts bis in die Leistengegend. Beide Beine waren distal von der Leistengegend hyperästhetisch. Die unteren Extremitäten waren mit Ausnahme des linken Fußes motorisch gelähmt, auch die Hüftmuskulatur konnte nicht innerviert werden. Spontane Miktion war unmöglich. Nach Erkennen der Ausfälle wurde sofort lumbalpunktiert und der Duralsack sofort ausgiebig mit Kochsalzlösung gespült. Die Lähmungen gingen in der Folgezeit nur unwesentlich zurück. Patientin starb $2^1/_2$ Monate später, nachdem sich Dekubitalulzera eingestellt hatten. Der Obduktionsbericht ergab: Derbe Infiltration des Pankreaskopfes (Tubuläres Ca.), die Hepaticojejunostomie gut durchgängig. Die Leber war vergrößert, in den erweiterten Gallengängen grießförmige Konkremente. Handtellergroße Dekubitalgeschwüre über dem Sacrum und über beiden Trochanteren. Hochgradige Degeneration der Vorderhornganglienzellen und Zerfall der Markscheiden in den Hinter-, Vorder- und Seitensträngen in Höhe der Phenolapplikation.

Die oben geschilderte Komplikation ist der einzige schwere Zwischenfall, den wir in der Berichtszeit nach einfachen, wie auch nach prolongiert wirkenden Blockaden gesehen haben.

Zu 2. Durch intravasale Injektion bedingte Zwischenfälle haben wir nicht beobachtet. Die intravasale Injektion von Novocain kann bekanntlich zu den schwersten Erscheinungen führen. Ähnliche Erscheinungen wurden beschrieben, wenn es nach paravertebraler Injektion zu einer schnellen Resorption großer Novocainmengen kam. Daß paravertebral injizierte Stoffe sehr schnell im Blut nachweisbar sind, wurde von *Muroya* experimentell gezeigt. Es wäre denkbar, daß eine intravasale Injektion von Phenol in der üblichen Dosierung harmlos ist, da *Haas* und *Schlesinger* nach intravenöser Injektion von 3,3 mg pro Kilogramm Körpergewicht beim Hund keine Vergiftungserscheinungen sahen. Bei einer Injektion von 30 mg pro Kilo-

gramm Körpergewicht traten nur leichte toxische Erscheinungen auf. Die Injektion von 3 ccm bei einem 50 kg schweren Menschen würde annähernd der Dosierung entsprechen, die zu keinen Erscheinungen geführt hatte.

Berichte über die intravasale Injektion von Rhaetocain und ähnlich wirkenden Präparaten liegen nicht vor.

Ein Anstechen großer Gefäße, wie z. B. der Aorta oder der Vena cava haben wir wiederholt beobachtet. Dies ist nicht verwunderlich, wenn man die engen topographischen Beziehungen des Grenzstranges zu den großen Gefäßen bedenkt. Die einfache Punktion großer Gefäße — ohne Injektion in das Lumen — ist harmlos, sofern nicht eine wesentliche Herabsetzung der Blutgerinnung (Antikoagulantien!) vorliegt.

Zu 3. Nach Anstechen der Pleura kann es bei allen Blockaden zu einem Pneumothorax kommen, in seltenen Fällen sogar zu einem Spannungspneumothorax. 6%ige Phenollösung greift die Pleura nicht an [48, 53].

Zu 4. Durch Injektionen von Daueranästhesiemitteln in Spinalnerven oder in deren Nähe kann es zu dauernder Lähmung dieser Nerven kommen, außerdem zu neuritischen Erscheinungen. Bei Blockaden des Halsgrenzstranges und des Ganglion stellatum können der Plexus cervicalis bzw. brachialis in Mitleidenschaft gezogen werden. Blockaden des thorakalen Grenzstranges sind kaum ohne gleichzeitige Infiltration der Interkostalnerven möglich, bei Blockaden der lumbalen Ganglien wird leicht der Nervus genitofemoralis erfaßt. Nach *Block* gehört eine „Reithosenanästhesie" zu einer gut sitzenden Alkoholblockade des lumbalen Grenzstranges.

Haxton beobachtete nach einer Stellatum-Infiltration mit 10%iger Phenollösung Schwächezustände der Hand, bei einem Fall war dieser Zustand andauernd. Wir haben nach paravertebraler Blockade mit Phenol im Thorakalabschnitt einmal Hautnekrosen gesehen, von denen wir glauben, daß sie als trophische Störungen nach länger dauernder Lähmung der Interkostalnerven aufgefaßt werden können.

Fall 2. F. K. wurde wegen einer gleitenden Hiatushernie transthorakal, mit Resektion der 8. Rippe operiert. Gegen Ende der Operation wurde, um den nach Thorakotomie häufig auftretenden Interkostalschmerzen vorzubeugen, unter Sicht in die der Inzision benachbarten 2 oberen und unteren Segmente paravertebral subpleural jeweils 3 bis 4 ccm der 6%igen Phenollösung gespritzt. Der postoperative Verlauf war tatsächlich vollkommen schmerzfrei, die der Inzision benachbarten Hautregionen waren anästhetisch. Um den zehnten Tag nach der Operation entwickelte sich eine aseptische Nekrose, die etwa 5 cm breit die Operationsnarbe nach kranial und kaudal umgab, so daß ein etwa 10 cm breiter Streifen von der Länge der Inzision bestand. Patient hatte durch diese Nekrose keinerlei Beschwerden, er wurde entlassen und nahm nach Erholungsurlaub seine Arbeit wieder auf. Erst nach einem halben Jahr stießen sich die nekrotischen Schorfe ab, unter ihnen war es zu einer schönen Regeneration der Haut gekommen.

Zu neuritischen Beschwerden von seiten der Spinalnerven kommt es vermutlich, wenn die Einwirkung des Daueranästheticums weniger intensiv ist. Wie schon erwähnt, wurde durch das häufige Auftreten von Neuritiden die Erzeugung von Daueranästhesie durch Alkohol in Mißkredit gebracht.

Haxton sah bei etwa 10% seiner Fälle nach Blockade des lumbalen Grenzstranges mit Phenol (10%ig) eine Neuritis des Nervus genitofemoralis. Die Beschwerden waren selten quälend und dauerten etwa 3 Wochen. Nach thorakalen Blockaden stellte sich die Neuritis in etwa 20% der Fälle ein, war manchmal ziemlich schwer und dauerte bis zu 2 Monaten. Auch *Bonica* berichtet über neuritische Komplikationen nach Phenolanwendung. Über Neuritis nach Blockaden mit *Efocaine* berichten *Bonica* sowie *Shapiro* und *Norman*. *Fuss* beobachtete auch nach *Symprocain*blockaden neuritische Beschwerden.

Bei unseren Blockaden mit Phenol und Rhaetocain sahen wir nur gelegentlich nach Phenolanwendung leichtere neuritische Erscheinungen. Diese waren jedoch so leicht, daß die Patienten nur selten spontan darüber klagten. Diese Geringfügigkeit der Beschwerden erklären wir uns dadurch, daß wir eine geringere Konzentration des Phenol als *Haxton* angewendet haben. Neuritiden nach Rhaetocainblockaden sind uns nicht bekannt geworden.

Zu 5. Infektionen, die durch paravertebrale Grenzstrangblockaden hervorgerufen wurden, haben wir nicht gesehen, es sind aber sowohl eitrige Meningitiden und Querschnittsmyelitiden *(Schönbauer, Panter)* beschrieben worden, als auch infektiöse Spondylitiden *(Erb)*.

Sonstige Komplikationen, wie von seiten des Herzens, Läsionen des Nervus recurrens oder der Schilddrüse sind bei unseren Fällen nicht aufgetreten.

Einige Worte zur Vorbeugung der besprochenen Komplikationen. Wie an Fall 1 gesehen werden kann, ist es kaum möglich, die intradurale Injektion immer mit Sicherheit zu vermeiden. Dies trifft allerdings nur auf den thorakalen Grenzstrang zu, da hier die sympathischen Ganglien in unmittelbarer Nähe der Intervertebrallöcher liegen. Der lumbale Grenzstrang liegt mehr an der Vorderfläche der Wirbelkörper, so daß hier die Gefahr schon wesentlich geringer ist. Gelangt man mit der Nadel in eine der von *Peiper* röntgenologisch nachgewiesenen Seitentaschen der Dura, dann kann sich, wie wir es von Fall 1 annehmen, ein Ventilmechanismus bilden, der das Ausfließen oder das Aspirieren von Liquor verhindert. Eine besondere Punktionstechnik, die das Anstechen des Duralsackes verhindern soll, gibt *Fervers* an. Hätte man bei Fall 1 auf die Narkose verzichtet, dann hätte bei sitzender Patientin injiziert werden können. Dies hätte zu einem höheren Liquordruck geführt, vielleicht zu einem Ausfließen von Liquor. Bei der nicht narkotisierten Patientin wäre es vielleicht auch möglich gewesen, nach Vorspritzen von Novocain rechtzeitig die ersten Zeichen einer Lumbalanästhesie zu erkennnen. Zur Vermeidung einer intraduralen Injektion von Daueranästhesiemitteln sei also zusammenfassend empfohlen: Beschränkung der thorakalen Infiltrationen auf dringliche Fälle, Injektion bei sitzendem Patienten, Vorspritzen von genügend Novocain und Abwarten einer eventuellen Lumbalanästhesie, daneben die sonst üblichen Maßnahmen, wie Aspirieren vor der Injektion und Achten auf eventuell spontan ausfließendem Liquor.

Das Aspirieren dient auch zur Erkennung einer intravasalen Lage der Nadel. Um Komplikationen durch Anstechen großer Gefäße zu vermeiden, muß dringend davor gewarnt werden, Blockaden bei Patienten durchzuführen, die unter dem Einfluß von Antikoagulantien stehen. Zur Erkennung einer intrapleuralen Lage der Nadelspitze wird geprüft, ob ein Tropfen am Nadelende bei Inspiration des Patienten eingesaugt wird. Zur Vermeidung von Spinalnervenschädigung soll nur die 6%ige Phenollösung verwendet werden, bei ungenügender Wirkungsdauer sollte die Injektion lieber mehrmals durchgeführt werden, bevor man zu einer höheren Konzentration greift. Bei *Rhaetocain* wird von der Firma selbst vor der routinemäßigen Verwendung des 6%igen Präparates gewarnt, die 3 oder $1^1/_2$%ige Lösung ist vorzuziehen.

Zusammenfassung

Es wird ein Überblick über die bisher bekannten Methoden zur Erzielung einer verlängerten Anästhesiewirkung gegeben. Es wird über die Erfahrungen aus 334 Grenzstrangblockaden mit 6%iger wäßriger Phenollösung oder mit 3%igem Rhaetocain berichtet. Die Dauer des *Horner*schen Syndroms nach Blockaden mit diesen protrahiert wirkenden Mitteln wird mit der Dauer der einfachen Novocainblockaden verglichen. Während der „*Horner*" nach Novocainblockaden durchschnittlich $1^1/_2$ Tage dauert, hält die Wirkung nach Verwendung von Phenol oder Rhaetocain im Durchschnitt etwa 20 Tage an bzw. länger, da ein Großteil der behandelten Patienten nicht bis zum Abklingen der sympathischen Lähmungen beobachtet werden konnte. Die besonderen Indikationen für die Verwendung von Daueranästhesiemitteln werden besprochen. Zwischenfälle, die bei Blockaden mit protrahiert wirkenden Mitteln auftreten können, werden beschrieben, die Möglichkeiten zur Vorbeugung werden angeführt.

Summary

The methods in use for obtaining a prolonged local anesthesia are surveyed. The experiences from 334 sympathetic ganglion infiltrations using 6% aqueous *phenol* solution or 3% Rhaetocain are reported. The duration of the *Horner's* syndrome after stellate ganglion block using these drugs is compared with the duration after simple procain ganglion infiltration. While the mean duration of the *Horner's* syndrome after procain block was approximately $1^1/_2$ days, the average duration after application of phenol or Rhaetocain was 20 days. Many cases of the latter group however were not followed up long enough to record the end of the sympathetic paralysis. The special indications for the use of these drugs with prolonged action are discussed. Untoward reactions after the application of these drugs are described and the methods of preventing such reactions are outlined.

Literatur

1. *Adriani, J., J. Parmley* und *A. Ochsner,* Surgery (Am.) *32* (1952), 615. — 2. *Angerer, A. J., H. H. Su* und *J. R. Head,* J. amer. med. Assoc. *153* (1953), 550. — 3. *Ansbro, F. P., A. H. Jason, H. E. Shaftel, A. Halpern, F. S. Latteri* und *B. Bodell,* Anesthesiology *13* (1952), 306. — 4. *Asher, L.,* und *R. G. Pearce,* Z. Biol. *63* (1914), 83. — 5. *Block, W.,* Bruns Beitr. *179* (1950), 481. — 6. *Blumensaat, G.,* Zbl. Chir. *1951,* H. 2, 142; H. 8, 498. — 7. *Bonica, J. J.,* Anesthesiology *11* (1950), 606. — 8. *Bonica, J. J.,* The Management of Pain. Lea & Fibiger, Philadelphia, 1953. — 9. *Boyd, A. M., A. H. Ratcliffe, R. P. Jepson* und *G. W. H. James,* J. Bone Surg.

(Am.) *31* (1949), 325. — 10. *Brunn, F.*, und *F. Mandl*, Wien. klin. Wschr. *1924*, 21. — 11. *Buttingham, T. E., L. N. Berlin* und *H. G. Wolf*, J. amer. med. Assoc. *155* (1954), 329. — 12. *Denecke, K.*, Zbl. Chir. *64* (1937), 1190. — 13. *Donaggio, A.*, Ber. Ges. Biol., Abtlg. A (Physiol.) *113* (1939), 232. — 14. *Doppler, K.*, Med. Klin. *22* (1926), 1922. — *15. Doppler, K.*, Med. Klin. *26* (1930), 154. — 16. *Doppler, K.*, Med. Klin. *27* (1931), 1595. — 17. *Duncan, D.*, und *W. H. Jarvis*, Anesthesiology *4* (1943), 465. — 18. *Duttmann, G.*, Zbl. Chir. *68* (1941), 530. — 19. *Erb, K. H.*, Dtsch. med. Wschr. *74* (1949), 10. — 20. *Fervers, C.*, Zbl. Chir. *56* (1929), 2318. — 21. *Fuchsig, P.*, Wien. med. Wschr. *98* (1948), 201. — 22. *Fuss, H.*, Zbl. Chir. *78* (1953), 676. — 23. *Glaninger, J.*, und *K. Burian*, Wien. med. Wschr. *103* (1953), 97. — 24. *Glaninger, J.*, und *J. Mayer*, Wien. med. Wschr. *102* (1952), 281. — 25. *Gohrbandt, E.*, Zbl. Chir. *9* (1951), 630. — 26. *Gottlob, R.*, Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. *272* (1952), 1. — 27. *Gottlob, R.*, Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. *272* (1952), 408. — 28. *Gottlob, R.*, Wien. klin. Wschr. *64* (1952), 839. — 29. *Gottlob, R.*, Der Chirurg *25* (1954), 450. — 30. *Grassberger, A.*, und *R. Wudy*, Wien. med. Wschr. *104* (1954), 134. — 31. *Haas, G.*, und *E. F. Schlesinger*, Arch. exper. Path. (D.) *104* (1924), 56. — 32. *Haxton, H. A.*, Brit. med. J. *I* (1949), 1026. — 33. *Haxton, H. A.*, Angiology (Am.) *4* (1953), 268. — 34. *Hayek, W.*, Zbl. Chir. *63* (1936), 499. — 35. *Heymann, J.*, Ärztl. Wschr. *5* H. 39 (1950). — 36. *Jason, A. H.*, und *H. E. Shaftel*, Amer. J. Surg. *83* (1952), 549. — 37. *Jesserer, H.*, und *W. Hörtnagl*, Wien. klin. Wschr. *66* (1954), 10. — 38. *Karnitschnigg, H.*, Wien. klin. Wschr. *1950*, 985. — 39. *Kelly, M.*, Lancet *252* (1947), 710. — 40. *Leger, L.*, Presse méd. *55* (1947), 670. — 41. *Liévain, O.*, Presse méd. *58* (1950), 1419. — 42. *Luze, W.*, Wien. Z. inn. Med. *32* (1951), 537. — 43. *Luze, W.*, Wien. klin. Wschr. *65* (1953), 344. — 44. *Mandl, F.*, Wien. klin. Wschr. *38* (1925), 759. — 45. *Mandl, F.*, Arch. klin. Chir. *136* (1925), 495. — 46. *Mandl, F.*, Klin. Wschr. *4* (1925), 49. — 47. *Mandl, F.*, Die paravertebrale Injektion. Wien, Springer, 1926. — 48. *Mandl, F.*, The Paravertebral Block. New York, Grune & Stratton, 1947. — 49. *Mandl, F.*, Wien. med. Wschr. *100* (1950), 116. — 50. *Mandl, F.* J. internat. Coll. Surg. *13* (1950), 566. — 51. *Mandl, F.*, Wien. klin. Wschr. *63* (1951), 141. — 52. *Mandl, F.*, Wien. klin. Wschr. *65* (1953), 117. — 53. *Mandl, F.*, Blockade und Chirurgie des Sympathicus. Wien, Springer, 1953. — 54. *Mandl, F.*, und *F. Kubicek*, Wien. Z. inn. Med. *32* (1951), 537. — 55. *Merick, R. L.*, Ann. Surg. (Am.) *113* (1941), 198. — 56. *Monash, S. J.*, Invest. Derm. *14* (1950), 79. — 57. *Moritsch, P.*, Wien. med. Wschr. *101* (1951), 147. — 58. *Moritsch, P.*, und *W. Bejdl*, Fschr. Orthop. *81*, H. 4 (1952). — 59. *Muroya, S.*, Dtsch. Z. Chir. *122* (1913), 1. — 60. *Nechaew, V. A.*, Sovet. Khir. *5* (1933), 203. — 61. *Oppolzer, R.*, Wien. klin. Wschr. *64* (1952), 439. — 62. *Oppolzer, R.*, Wien. klin. Wschr. *66* (1954) (Sitzungsber.). — 63. *Ortner, S.*, Wien. med. Wschr. *101* (1951), 646. — 64. *Ott, A.*, Wien. klin. Wschr. *63* (1951), 574. — 65. *Pallin, I. M.*, und *E. V. Deutsch*, Ann. Surg. (Am.) *133* (1951), 226. — 66. *Panter, K.*, Zbl. Chir. *78* (1953), 1153. — 67. *Peiper*, Arch. klin. Chir. *157* (1929), 52. — 68. *Pitkin, G. P.*, Conduction Anesthesia. Lippincott, Philadelphia, 1946. — 69. *Rabinovici, N.*, Surgery (Am.) *31* (1952), 877. — 70. *Rappaport, F.*, Acta med. orient. *5* (1946), 15. — 71. *Rasmussen, T. B.*, und *A. A. Alessi*, Surgery (Am.) *20* (1946), 360. — 72. *Roux, M., G. Jacqet* und *P. Huguenard*, Presse méd. *1947*, 778. — 73. *Schmitt, W.*, Ärztl. Wschr. *5* (1950), 654. — 74. *Schönbauer, L.*, Zbl. Chir. *78* (1953), 2107. — 75. *Schwarz, K.*, Wien. med. Wschr. *103* (1953), 47. — *76. Shapiro, S. K.*, und *D. D. Norman*, J. amer. med. Assoc. *152* (1953), 608. — 77. *Simon, K.*, Dtsch. med. Wschr. *74* (1949), 746. — *78. Spira. E.*, Acta med. orient. *1946*, 117, zit. nach *Mandl* (1953). — 79. *Starlinger, F.*, Klin. Med. *1* (1946), 211. — 80. *Starlinger, F.*, Wien. med. Wschr. *101* (1951), 952.

— 81. *Stieve, R.*, Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. *270* (1951), 300. — 82. *Swetlow, G. I.*, Amer. Heart. J. *1* (1926), 393. — 83. *Thomason, J. R.*, und *W. H. Moretz*, Surg. etc. *89* (1949), 447. — 84. *Vejda, A.*, Wien. klin. Wschr. *1949*, H. 32. — 85. *Volkmann, J.* Bruns Beitr. *185* (1952), 288. — 86. *Withe, J. C.*, Surg. etc. *71* (1940), 334. — 87. *Yeomans, F. C., R. V. Gorsch* und *J. L. Mathesheimer*, Med. Record *127* (1928), 19.

Anschrift des Verfassers: Dr. *R. Gottlob*, Chirurgische Abteilung des Kaiser-Franz-Joseph-Spitals, Wien X., Kundratstraße 3.

Asthmaprobleme*

(Beurteilt nach wissenschaftlich-pathogenetischen sowie praktisch-klinischen Gesichtspunkten)

Von

G. Holler, Wien

Wenn ich einleitend einige wichtige Punkte in der Pathogenese des Asthma bronchiale (A. br.) kurz hervorhebe, so verfolge ich damit die Absicht, darauf aufbauend an Hand meiner Aufzeichnungen weitere Beobachtungsresultate kasuistisch aufzuzeigen, die mir bei der Untersuchung und Behandlung von Asthmakranken begegnet sind und besonders geeignet erscheinen, ergänzend zu unserem Wissen nicht nur um das Wesen, sondern auch zur Symptomatologie dieser Erkrankung beizutragen. Gleichzeitig läßt sich damit auf die möglichen therapeutischen Wege und ihre Zielsetzung in geeigneter Form hinweisen.

Die Schlüsselstellung in der Asthmapathogenese gibt sozusagen der Ablauf von Antigen-Antikörperreaktionen in der Bronchialschleimhaut ab. Dadurch entsteht hier eine allergische Entzündung mit Schleimhautschwellung und vermehrter Sekretion. Die so gesetzte Bronchialstenose wird durch einen zusätzlich reflektorisch ausgelösten Krampf der Bronchialmuskulatur noch verstärkt. Es kommt außerdem zu Änderungen im physikalischen und chemischen Stoffwechselgefüge, z. B. des Eiweißblutbildes (Dysproteinämie, besonders Vermehrung der Gammaglobuline), Kalium wird eingespart, Kochsalz geht verloren, das Säurebasengleichgewicht wird nach der alkalischen Seite verschoben, die ihrerseits zur Krampfbereitschaft der Bronchialkapillaren beitragen. Deshalb zählen wir das A. br. mit Recht zu den Allergosen (Kollagenkrankheiten).

Das setzt eine Eignung zum Ablauf von Antigen-Antikörperreaktionen voraus, für die in vielen Fällen von A. br. eine vererbte Anlage anzunehmen ist, die man sich aber dann und wann ebensowohl dispositionell entstanden vorstellen kann, wenn interimistisch bestimmte innersekretorische Drüsen wenn auch nur vorübergehend, funktionell erschöpft sind. Es ist nach meiner Meinung heute kein Zweifel mehr, daß der Schlüssel zur Enträtselung des Asthmageschehens in einem Versagen der Funktion des Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennierenrindensystems, des allgemeinen Abwehrmechanismus unseres Körpers auf endogene und exogene Einwirkungen, zu finden ist, dem unter anderem die Aufgabe zufällt, die Antikörperbildung auf eindringendes Antigen mit dem Nebennierenrindenhormon Cortison zweckentsprechend abzubremsen, was ihm in diesem speziellen Fall mehr oder

* Frau Prof. Dr. *Carmen Coronini* zum 70. Geburtstag gewidmet.

minder mißlingt, da die Cortisonausschüttung nur ungenügend zustande kommt und die Antikörperbildung sowie die Antikörperzellbindung dadurch überschießend wird. Die Körperzellen werden mit Antikörpern überladen und der allergisch-hyperergische Reaktionszustand auf neuerlich eindringendes Allergen ist damit gegeben. Wo immer Antigene mit den Antikörpern zusammentreffen, kommt es zu entzündlichen Vorgängen, in die jedesmal auch das vegetative Nervensystem mit einbezogen wird. Nun sind die Asthmaallergene vielfach Inhalationsallergene. Als solche gelten z. B. Bodenstoffe, Hausstaub, Bettstaub, Blüten- und Gräserpollen, Schimmelpilze usw. Am Orte ihres Eindringens (diapulmonal) geht durch das erste Zusammentreffen zwischen Antigen und Antikörper in der Bronchialschleimhaut die allergische Entzündung vor sich. Ebenso kommen für das A. br. seltener auch Nahrungsmittelallergene (Eintrittspforte der Magen-Darmtrakt), dann Arzneimittelallergene usw. in Betracht. Weit vorgeschritten sind auch unsere Erkenntnisse über im Stoffwechsel sich bildende Allergene (Autoallergene und Autoantikörper) bei den verschiedensten Erkrankungsprozessen, z. B. bei der Polyarthritis, den Hämatopathien (Anämien, Granulozytopenien, Thrombopenien) bei Arteriitis, Thrombangitis, Periarteritis nodosa usw. und auch beim A. br. Hinzuweisen habe ich weiter auf das bisher viel umstrittene bakterielle A. br., bei dem die verschiedensten (eventuell okkulten) Infektionsherde die Quelle für das Allergen abgeben, so außer Zähnen, Tonsillen, Gallenwegen, Appendix usw. auch der infizierte Bronchialbaum und dieser besonders häufig. *R. Schubert* sieht in dem A. br. häufig eine Herderkrankung (Fokalallergie). Er empfiehlt die Entfernung stark beherdeter Mandeln in erster Linie bei Jugendlichen. Besonders oft trifft man auf die Kombination Nebenhöhleninfektionen, Pharyngitis und Bronchitis. Dazu gilt ihm als Behandlungsmethode der Wahl die moderne Applikationsform des Penicillin und anderer Antibiotica und der Chemotherapeutica in Form von Aerosol. Die Bronchitis oder gar die Bronchiektasien mit ihrer allergisierenden Bakterienflora sind in hohem Grad durch Antibiotica und Chemotherapeutica beeinflußbar und lassen sich dadurch weitgehend beherrschen. *Cook* und Mitarbeiter betonen, daß bei ihren Asthmatikern nach dem 10. Lebensjahr sogar in 92% der Fälle infizierte Nebenhöhlen als ätiologischer Faktor in Betracht kamen. Ähnlich äußern sich auf Grund ihrer Erfahrungen *Fernando-Bote* (unter 483 Asthmapatienten 34% Sinusitis, in 22% Tonsillitis). *Hedström* u. a. Die Operation von Nasenscheidenwandverkrümmungen vermag nach *Bourne* ein A. br. auszuheilen (auch *R. Schubert*). *Holler* und Mitarbeiter weisen auf Grund eigener tierexperimenteller und klinischer Beobachtungen darauf hin, daß die Sensibilisierung besonders leicht durch diapulmonale Einverleibung eines Allergens gelingt.

Es ist verständlich, daß die Ermittlung dieser verschiedenen Stoffe als Asthmaallergene, in jüngster Zeit besonders der durch schädliche Einwirkungen auf Gewebszellen an ihnen entstandenen Autoallergene, unser Wissen um die Asthmapathogenese ganz wesentlich erweitert hat und auch praktisch eine jeweils nicht zu übersehende Richtlinie für unsere therapeutische Spekulation abgibt, d. h., daß gründliche anamnestische Befragung und kutane Allergentestung in der Praxis nahezu unerläßlich sind, wiewohl

anderseits auch zugegeben werden muß, daß sich daraus durchaus nicht immer ein therapeutischer Vorteil ableiten läßt. Die Fälle, wo wir z. B. das erkannte Allergen von dem Kranken wegzuschaffen und von ihm fernzuhalten vermögen, sind unter der Masse der Asthmakranken nach den uns heute zur Verfügung stehenden Behelfen noch recht selten anzutreffen. Ich stelle mir vor, daß diesbezüglich eine zweckentsprechend ausgebaute Asthmafürsorge hier besser geeignete Mittel und Wege zu schaffen vermag.

Ebenso wie die Korrelationsstörung der Inkretdrüsen gehört in das Krankheitsbild des A. br. auch die neurovegetative Dystonie (die nervöse Fehlsteuerung), die hier in einer gesteigerten Reaktibilität und Erhöhung des Vagustonus ihren Ausdruck findet. Wir wissen aus den Tierversuchen, daß die Entwicklung von Antigen-Antikörperreaktionen weitgehend unter dem Kommando von subthalamischen Regionen im Mittelhirn steht und daß ihre Auslösung letzten Endes an der Peripherie des vegetativen Nervensystems erfolgt. So ist daran zu denken, daß die intramurale Endausbreitung des vegetativen Nervengeflechtes die Lokalisation von allergischen Entzündungsprozessen und deren Folgezustände mit entscheidet. Schließlich vermögen wir auch beim Menschen durch Einwirkung auf die beiden Leitzügel des vegetativen Nervensystems (Sympathicus und Parasympathicus) mit sympathicomimetischen oder parasympathicolytischen Stoffen den gestörten nervalen Synergismus beim A. br. wenigstens vorübergehend wieder herzustellen, was sich auch auf den Ablauf von humoralen Vorgängen korrigierend und damit therapeutisch günstig auswirkt. Der Asthmaanfall kann so unterbrochen werden. Ebenso beheben wir durch Verabfolgung von Cortison und ACTH weitgehend die hormonale Korrelationsstörung zwischen innersekretorischen Organen (Substitutionstherapie, Asthma als Adaptationskrankheit nach *Selye*) und erreichen damit einen anhaltenden Stillstand des Asthmaleidens verbunden mit einer weitgehenden Abschwächung neurovegetativer Krankheitszeichen, von denen uns bekannt ist, daß sie im Vordergrund des Vollbildes der Asthmasymptomatologie stehen, bei Formes frustes aber (z. B. bei chronischer spastischer Bronchitis auf allergischer Grundlage, besonders häufig bei alten Leuten mit Emphysem als Folgezustand, doch auch sonst als Restzustand nach sehr schwerem Verlauf eines A. br. spontan entstanden zu beobachten) mehr oder weniger verwischt sind. Nach meinen Erfahrungen scheint für das Abklingen eines solchen sehr akuten Verlaufes der Asthmakrankheit eine Erholung des Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennierenrindensystems, vor allem die Möglichkeit der Nebennierenrinde, sich mit ihren Wirkstoffen, speziell mit Cortison, genügend aufzuladen, die entscheidende Rolle zu spielen. Diesen Gesichtspunkt müssen wir uns für unser therapeutisches Vorgehen beim A. br. vor Augen halten und berücksichtigen, daß möglichste Schonung der Nebennierenrinde zu erstreben ist, die, wie diesbezügliche Untersuchungsergebnisse aufzeigen, beim A. br. ungenügend funktioniert und die durch jeden schweren Anfall neuerlich ausgeschöpft wird. Wir verhindern schwere Anfälle durch Verordnung von neurotrop wirkenden Mitteln (besonders geeignet die modernen Kombinationspräparate), weiter durch vorsichtig dosierte, wenn nötig chronisch verabfolgte Cortison- und ACTH-Gaben so-

wie durch Kombination nervaler und hormonaler Behandlung. Dann gehört hierher auch die Schonung der Nebennierenrinde durch Fernhalten des als schuldig erkannten Allergens. Mit all dem vermögen wir nicht nur einen Stillstand und eine weitgehende Besserung des allergisch-hyperergischen Reaktionszustandes zu erreichen, sondern bei einer großen Anzahl von Asthmakranken (speziell bei frühzeitiger Anwendung) auch zur Ausheilung wirksam beizutragen.

Fall 1. S. L., 50jährige Frau, verheiratet, kinderlos, in der Jugend große Sportlerin, wurde zum erstenmal am 7. Juli 1954 von mir im schwersten Status asthmaticus in stationäre Behandlung übernommen. Der erste Atemnotanfall ereignete sich mitten aus bestem Wohlbefinden heraus im April 1949 auf der Straße. Anschließend ging sie nach Bad Gleichenberg, was ihr gut tat. Jänner 1950 kommt es zu wiederholten Asthmaanfällen, ebenso Mai-Juni 1951. Im Jahre 1952 treten anläßlich eines Umbaues und Reinigungsarbeiten in ihrer Wohnung wiederholt schwerste Erstickungsanfälle auf. Ein Kurgebrauch in Badgastein brachte ihr scheinbar Heilung. Dennoch war 1953 wieder eine Bronchitis verbunden mit leichten Asthmaanfällen, von denen sie aber durch einen Sommeraufenthalt auf der Insel Korsika und anschließend in Zürich befreit wurde. Anstrengende Bergtouren verträgt sie jetzt tadellos und bleibt bis April 1954 in Wien vollständig beschwerdefrei. Am 12. April 1954 kam sie im Anschluß an eine Erkältung in einen schwersten Status asthmaticus, aus dem sie, trotz Einsatz der verschiedensten neurotrop wirkenden Mittel in zwei Wiener Spitälern nicht mehr herausgebracht werden konnte. Sie suchte neuerdings Zuflucht in Badgastein, das ihr aber diesmal nicht nur keine Erleichterung, geschweige denn Beschwerdefreiheit brachte, sondern ihre Atemnot noch weiter steigerte, so daß sie von den Ärzten den Rat bekam, sich wegen Erstickungsgefahr sofort nach Hause abtransportieren zu lassen. In diesem hochgradig bedrohlichen Zustand von schwerster Dyspnoe und Cyanose übernahm ich sie zu einer Cortison-ACTH-Kur.

Bei der Aufnahme zeigte die 24stündige 17-Ketosteroidausscheidung im Harn den stark erniedrigten Wert von 6,4 mg (normal bei der Frau um 10 mg). Blutbefund: Erythrozyten 4,160.000, Färbeindex 0,90, Leukozyten 9400 (5% Stab., 62% Seg., 12% Eos [1128], 0 Bas., 18% Ly., 3% Monoz.). Blutsenkung (W.) stark beschleunigt (42, 94, 121). Im 48-Stunden-Thorntest-Versuch stieg die 24stündige 17-Ketosteroidausscheidung im Harn unter der Wirkung der ersten achtstündigen Tropfinfusion mit 25 mg ACTH in 1 Liter physiologischer Kochsalzlösung auf 12,1 mg, am nächsten Tag nach der zweiten gleichen Infusion auf 11,1 mg an. In derselben Zeit stürzten die eosinophilen Zellen im Blut vom Ausgangswert von 1128 auf 525 und 410 Zellen ab. Blutdruck 125/85, Puls zwischen 100 und 110. Die Patientin war hochgradig dyspnoisch, es bestand eine starke Lungenblähung bei vollständig verschwundener absoluter Herzdämpfung. Reichliche spastische Bronchitis diffus über beiden Lungen. Viel Husten mit Auswurf eines zähen, glasigen Sputums mit geringer Eiterbeimengung. Aus dem Sputum wurde ein Staphylokokkenstamm gezüchtet, mit dessen Vakzine wir bei intrakutaner Allergenhautprüfung ein negatives Resultat erhielten. Eine leicht positive Reaktion zeitigten im Allergenhauttest dagegen eine Anzahl von Inhalationsallergenen, so Schimmelpilze, Federnstaub, Mehlstaub sowie Pilze aus der Epidermophytengruppe. Die Tonsillen waren unverdächtig. An verschiedenen Zähnen röntgenologisch Verdacht auf Aufhellungsherde. EKG: normal. Röntgen zeigt einen beträchtlichen Grad von Lungenerweiterung und Bronchitis.

Ab 10. VII. 1954 erhält die Patientin fortlaufend (sechsstündig Tag und Nacht) 50 mg Cortison intramuskulär. Schon am dritten Tag der Kur läßt die Atemnot

nach, um ab dem fünften Tag vollständig zu sistieren. Ebenso gehen die auskultatorischen Lungenerscheinungen zurück. Am 20. VII. (zehnter Tag) ist die Lunge auskultatorisch frei und die Lungenränder sind etwas höher getreten. Die absolute Herzdämpfung ist eingeengt wieder da. Der Patientin wurden atemgymnastische Übungen vorgeschrieben. Puls zwischen 68 und 76, große Euphorie und Heißhunger, gutes Aussehen, äußerstes Wohlbefinden. Patientin geht ohne Zeichen von Atemnot spazieren. Blutdruck 115/75. Patientin erhält die Cortison-Injektionen in dieser Stärke weiter sechsstündig bis zum 27. IV. 54, an welchem Tage sie vollständig beschwerden- und erscheinungsfrei (nur ein geringgradiges Lungenemphysem ist geblieben) die Anstalt verläßt. Gewichtszuname 5 kg, Grundumsatz: + 26,8% (154 cm, 65 kg, 50 a). Mageninhalt nach Probefrühstück (fraktionierte Ausheberung) achylisch, Blutbefund vom 22. VII. 54: Erythrozyten 4,440.000, Färbeindex 0,90, Leukozyten 14,500 (4% Stab., 80% Seg., 1% Eos., 0 Bas., 13% Ly., 2% Monoz.). Harn bei wiederholten Untersuchungen negativ.

Patientin erhält den Auftrag, durch eine Woche nach dem Verlassen der Krankenanstalt achtstündig zwei Tabletten Cortison (= 50 mg) und danach eine Woche achtstündig eine Tablette (= 25 mg) zu nehmen. Sie hat sich gleichzeitig sofort zum Höhenkurgebrauch nach Obladis (Westtirol, Gegend von Davos, 1500 m) auf drei Monate begeben. Auch dort fühlt sie sich die ganze Zeit vollständig gesund und unternahm (allerdings gegen meinen Rat), weil es ihr „so herrlich ging und sie die Bergwelt so liebt", etliche, auch beschwerliche Bergtouren. Noch leichtsinniger verlief ihre Heimreise nach Wien mit Unterbrechungen, „um sich langsam zu akklimatisieren", wobei sie sich stark erkältete und schließlich mit einem fieberhaften, heftigen Bronchialkatarrh mit eitrigen Sputum in Wien einrückte. Es folgen Tage schwerster Atemnot. Deswegen wurde am 2. X. 1954 neuerlich Anstaltsaufnahme nötig.

Die Kranke bot eine schwerste eitrige Bronchitis. Blutbefund: Erythrozyten 5,610.000, Färbeindex 0,93, Leukozyten 7800 (4% Stab., 47% Seg., 8% Eos. [634], 1% Bas., 33% Ly., 7% Monoz.). Die 24stündige 17-Ketosteroidausscheidung im Harn betrug 13,89 mg. Blutzucker 116 mg%, Harn 0. Blutdruck um 145/80. EKG: normal. Röntgen: wie früher geringes Emphysem und Bronchitis. Puls um 90. Vitalkapazität 1600. Allergenhauttestung wie früher, nur reagiert die Patientin außer auf die bezeichneten Inhalationsallergene jetzt auch auf Staphylokokkenstämme und speziell auf die Sputumautovakzine, auf die sie sich beim ersten Aufenthalt, wie oben angegeben, negativ verhielt. Patientin erhält wieder sechsstündig 50 mg Cortison intramuskulär durch sechseinhalb Tage und zweimal täglich 50.000 Einheiten Penicillin als Aerosol. Gleichzeitig wurde sie zu Atemübungen angehalten. Daraufhin klingt der schwere Zustand rasch ab. Vorübergehend wurde ihr Zustand durch Autovakzineinjektionen, die ich zum Zwecke einer Desensibilisierung angeordnet hatte, aber abbrechen mußte, verschlechtert. Die Kranke verließ am 12. X. 1954 nach zehntägigem Aufenthalt erscheinungsfrei die Anstalt. Sie steht seitdem bei mir in ambulatorischer Beobachtung, nimmt achtstündig eine Cortisontablette à 25 mg und erhält jeden zehnten bis vierzehnten Tag 50 mg ACTH als Depot intramuskulär. Sie hat vorübergehend einmal (am 23. X. 1954) 2,2% Zucker ausgeschieden, wobei der Blutzucker tags darauf mit 150 mg festzustellen war. Sonst verhielten sich Blutzucker und Harn immer normal (auch kein Eiweiß). Der Blutdruck schwankte zwischen 120 und 130. Puls um 70. Das Lungenemphysem ist geblieben. In Ruhe hat sie keine, nur bei sehr forcierter Bewegung etwas Atemnot. Eine Bronchitis bleibt allerdings bestehen, die sich durch zeitweise Aerosolinhalationen mit Penicillin und Solosupronal, Tyrosolvin, Terramycin u. a. (zur Sanierung des Bronchialbaumes) in Schranken halten läßt, dann auch wieder vollständig abklingt und der Patientin keine nennenswerten

Beschwerden verursacht. Gehäufte ACTH-Depotinjektionen, drei bis vier mit eintägigem Intervall, wirken sich gleichfalls günstig aus.

Ich habe bei dieser und anderen Asthmakranken mich auch von der günstigen Wirkung von Cortison-Aerosolinhalationen überzeugt. Ich verwendete hierzu 25 mg Cortison in 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung einmal täglich. In der englischen Literatur lese ich jetzt nachträglich, daß auch *G. M. Aber* und Mitarbeiter die Inhalation von 5 mg Cortison in 2 ccm NaCl-Lösung alle 2 Stunden empfehlen, weil sich damit ein sicherer therapeutischer Effekt erzielen läßt. Dieser intrapulmonal lokal an den Zellen der Bronchialschleimhaut zu erreichende Erfolg spricht im Sinne der schon eingangs gebrachten Vorstellung über das Wesen der Cortisonwirksamkeit. Es verdrängt hier die zellgebundenen Antikörper und verhindert dadurch den Ablauf von Antigen-Antikörperreaktionen, die den Asthmaanfall auslösen. Analog haben *K. Fellinger* und *J. Schmidt* bei hartnäckiger rheumatischer Arthritis Cortison intraartikulär mit Erfolg zur Anwendung gebracht.

Daß daneben salzfreie Kost verordnet ist, die gleichzeitig kalium- und Vitamin-C-reich ist, daß Vitamin-C-Tabletten sowie zweimal täglich 1 g Kaliumchlorid genommen werden, erwähne ich noch kurz. Patientin ist vollständig arbeitsfähig, hat aber den Auftrag, sich vor Erkältungen, staubiger und rauchiger Luft sowie Zugluft in acht zu nehmen. Sie soll während der Grippezeit nach Möglichkeit öffentliche Lokale vermeiden.

Epikrise: Es ist festzustellen, daß bei einer 50jährigen Frau mit der typischen Atemstörung eines A. br. (infolge allergischer Bronchitis und Bronchialstenose) begleitet von Lungenblähung eine hochgradige Bluteosinophilie (12% = 1128 Zellen) sowie eine verringerte 17-Ketosteroidurie (6,4 mg im 24-Stunden-Harn) eine Funktionsschwäche der Nebennierenrinde anzeigen. Im 48-Stunden-Thorntestversuch stürzen die eosinophilen Zellen von 1128 auf 410 Zellen (= 63,7%) ab. Die Abnahme auf einen derartigen ACTH-Stress beträgt physiologisch über 95%, ist also in diesem Fall ungenügend und zeigt geradezu quantitativ die verringerte Cortisonausscheidung aus der Nebennierenrinde (ungenügende Nebennierenrindenersatzreserve) an. Die 17-Ketosteroide erfahren auf den ersten ACTH-Stress einen Anstieg von 6,4 auf 12,1 mg (= 5,7 mg), der aber auf die zweite ACTH-Injektion hin in den nächsten 24 Stunden wieder um 1 mg (12,1 — 11,1 mg) zurückgeht. Das sind Werte an der unteren Grenze der Norm. Bei ausreichender Funktion erfolgt nämlich eine Zunahme der 17-Ketosteroidausscheidung bei dieser Versuchsanordnung um 4 bis 15 mg. Wir schließen aus diesen Resultaten auf eine ungenügende Leistung der Nebennierenrinde, in der, wie schon erwähnt, die Bereitschaft zum Ausbruch eines A. br. begründet ist. Es ist anzunehmen, daß die Funktionsschwäche der Nebennierenrinde in diesem Falle deshalb so hochgradig war, weil sich die Kranke in einem schweren Status asthmaticus befand, in dem, wie die Erfahrung lehrt, die Nebennierenrinde ganz besonders belastet und weiter ausgeschöpft wird.

Eine etwa 14tägige Cortisonkur bringt meiner Kranken zunächst vollen Erfolg, der durch eine dreimonatige Höhengebirgskur in allergenfreier Gegend noch ausgebaut werden konnte. Später kam es zu einer schweren Erkältung und eitrigen Bronchitis mit Staphylokokken im Sputum. Diese scheinen ein Allergen für neuerliche Asthmaanfälle abgegeben zu haben, denn die früher auf dieselbe eigene Staphylokokkenvakzine negative Hautallergenprüfung verhält sich jetzt hoch positiv. Wieder läßt sich mit Cortison in Verbindung mit Sanierung des Bronchialbaumes durch Penicillin-Aerosolinhalationen ein Sistieren des Asthmazustandes er-

reichen. Später bleibt trotz chronisch p. o. verabfolgten Cortisongaben (als Erhaltungsdosen) und zeitweisen ACTH-Injektionen ein mäßiges Lungenemphysem mit Bronchitis bestehen. Die Atemnotanfälle bleiben dauernd weg.

Es ist auch die Vorstellung gangbar, daß jede interimistisch auftretende Bronchitis (wie bekannt auch durch eine Erkältung) bei Asthma, da sie eine, wenn auch zunächst nur geringe, Bronchialstenose und damit Atemnot setzt, reflektorisch über vegetative Nervenbahnen in dem dazu bereiten Organismus ein Asthmageschehen auszulösen vermag. Eine neue Erkenntnis bringt in diesem speziellen Fall das Auftreten eines neuen Allergens mit Wirkung vom Bronchialbaum aus. Dazu ist zu sagen, daß ich diese Form des Zustandekommens eines bakteriellen Asthmas noch bei zwei anderen einschlägigen Fällen beobachtet habe. Bei Sanierung eines Asthmaorganismus (Zähne, Tonsillen, Nebenhöhlen usw.) soll daher auf den Bronchialbaum nicht vergessen werden (*R. Schubert*, *Cook* und Mitarbeiter, *Fernando-Bote* u. a.). Eine gleichzeitige Bestimmung der Resistenz der eruierten Bakterien zum Zwecke der Auswahl des entsprechenden Antibioticums bzw. Chemotherapeuticums erscheint vorteilhaft. Das Ereignis ist auch von einem weiteren Gesichtspunkt betrachtet aufschlußreich. Es zeigt, wie der Asthmatiker durch Eindringen neuer Allergene polyallergisch werden kann. Weiter ist es angezeigt, einen Asthmatiker, dem man ein Antibioticum und wohl auch Chemotherapeuticum zur Sanierung seiner Luftwege inhalieren läßt (in jüngster Zeit besonders empfohlen auch von *R. Schubert*), vorher unter genügenden Cortisonschutz zu stellen. Dafür sorge ich auch vor Anstellung von Hautallergieproben, seitdem ich schon zweimal einen davon ausgelösten dramatischen Ablauf einer Antigen-Antikörperreaktion in Form eines anaphylaktischen Schocks und wiederholt auch Verschlechterung des Asthmaleidens beobachtet habe. Wenn beim Inhalieren z. B. mit Penicillin eine zirkumnasale und zirkumorale Rötung (allergische Dermatitis im Bereich der von der Inhalationsmaske abgedeckten Hautpartie = Läppchenprobe) oder eine Glossitis und Stomatitis auftritt, so ist uns dies ein Hinweis auf Penicillinüberempfindlichkeit. In einem solchen Falle muß das Penicillin wegbleiben.

R. A. Kern und *N. A. Wimberley* bezeichnen das Penicillin heute wegen seiner enormen Verwendung als die häufigste Ursache für Drogenallergie (darunter anaphylaktischer Schock, Periarteritis nodosa, Dermatitis exfoliativa usw.). In Amerika sind 15% der Bevölkerung allergisch disponiert und können deshalb nach Penicillin reagieren. Unter den Gegenmitteln nennen die beiden Autoren das Cortison. Auch sie empfehlen Allergenhauttestungen unter ACTH- oder Cortisonschutz durchzuführen. *Holler* und Mitarbeiter bezeichnen das Penicillin, das ein Schimmelpilzprodukt ist, als vorzügliches Allergen, mit dem man auch bedrohliche Antigen-Antikörperreaktionen bekommen kann und mahnen zur Vorsicht beim A. br. In den Jahren 1952/53 wurde von verschiedenen Autoren über 15 Anaphylaxietodesfälle mit Penicillin berichtet. Darunter waren 5 Asthmatiker.

In diesem Zusammenhang sei auch auf eine weitere Beobachtung aufmerksam gemacht. Es läßt sich feststellen, daß Kranke mit Bodenallergenasthma (derzeit wohl die häufigste Asthmaform bei uns) sich bei ihrem

ersten Aufenthalt in einem Kurort (z. B. Gleichenberg, Ischl, Reichenhall usw.) ausgezeichnet erholen, bei einem späteren Kurgebrauch dortselbst aber sich unter Umständen so verschlechtern, daß sie den Ort verlassen müssen. Es ist daran zu denken, daß ihr Organismus während des ersten Aufenthaltes durch einen ortseigenen Bodenstoff sensibilisiert wurde und später ein neuerliches Einatmen desselben Asthmaanfälle bewirkt. Das hat sich z. B. bei unserer Patientin in Badgastein ereignet. Dieses ist seither für sie keine allergenfreie Gegend und es wäre verfehlt, sie noch einmal dorthin zu weisen. Orte an der Baumgrenze sind erfahrungsgemäß in unseren Alpen frei von Bodenallergenen (im allgemeinen über 1500 m). Klimatische und meteorologische Verhältnisse müssen bei ihrer Auswahl für Asthmakranke gleichfalls ins Kalkül gezogen werden.

Fall 2. M. G., 25jährige, bisher gesunde Frau, erlitt bei einem Autounfall, bei dem ihr Mann zugrunde gegangen war, eine Gehirnerschütterung und schweren psychischen Schock. Drei Wochen später kam bei ihr ein A. br. zum Ausbruch. Sie hatte vorher keinerlei Zeichen dafür und auch sonst keinerlei andere allergische Krankheitsäußerungen geboten, ist aber erblich insoferne belastet, als ihr Vater an A. br. leidet.

Sie suchte mich am 23. V. 1954 (drei Wochen nach Ausbruch ihres Asthmaleidens) mit den Erscheinungen einer spastischen Bronchitis ohne nachweisbare Lungenblähung auf. Den letzten schweren Asthmaanfall gab sie vor neun Tagen an. Im Blutbild bestand eine Eosinophilie von 15% (= 2109 Zellen). Die Werte für die 24stündige 17-Ketosteroidurie waren an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 5,5 mg respektive 5,9 mg (stark erniedrigt). Im 4-Stunden-Thorntest verringerte sich die Zahl der Eosinophilen nur auf 1630 (das ist nur um 2,5% gegenüber 50% der Norm). Grundumsatz: + 53%. Die Frau wurde ab 27. V. 1954 einer stationären Cortisoninjektionskur unterzogen (sechsstündig 25 mg intramuskulär durch zehn Tage) und erhielt am fünften und zehnten Tag je 50 mg ACTH intramuskulär. Blutbefund vom 6. VI. 1954: Erythrozyten 4,670.000, Färbeindex 1,0, Leukozyten 9800 (2% Stab., 66% Seg., 0% Eos., 0% Bas., 23% Ly., 9% Monoz.). Die Atemnot und die auskultatorisch nachweisbaren Lungenerscheinungen waren vollständig abgeklungen. Sie bot sonst das typische Bild, wie ich es im Verlauf von Cortisonkuren immer zu sehen gewohnt bin, mit Heißhunger, Euphorie, Gesichtsschwellung, in diesem Fall auch Beinödem (Zeichen von Hypercortisonismus), die rasch wieder abklangen. Glycosurie und Albuminurie wurden nicht beobachtet. Anschließend begab sich die Frau für vier Monate ins Hochgebirge (2000 m Höhe).

Nach ihrem Eintreffen in Wien wurden am 10. X. 1954 folgende Befunde erhoben: Subjektiv keinerlei Beschwerden, blühendes Aussehen, Lunge klinisch und röntgenologisch o. B. Vitalkapazität 4600. Blutbefund: Erythrozyten 4,830.000, Färbeindex 1,0, Leukozyten 6700 (1% Stab., 69% Seg., 2% Eos., 0% Bas., 4% Monoz., 24% Ly.). 24stündige 17-Ketosteroidurie 8,5 mg. Die Frau hat sich mir zuletzt am 26. II. 1955 immer noch gesund vorgestellt.

Epikrise: Der Fall, bei dem sich eine Schwäche im Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennierenrindensystem (wahrscheinlich vom Vater vererbt) aufdecken ließ, lehrt uns, daß bei einer derartigen Anlage ein Asthmaleiden auch vom nervalen Anteil des Vegetativums her ausgelöst werden kann. Darin erblicke ich eine Ergänzung zu tierexperimentellen Ergebnissen. Die so verursachte Erschöpfung der Nebennierenrinde läßt dann, wie ich mir vorstelle, die Sensibilisierung durch ein eindringendes Allergen (in diesem Fall jedenfalls einen Bodenstoff) sowie den Ablauf eines allergischen Geschehens in der Bronchialschleimhaut zu. Nach einer zehn-

tägigen Cortison-ACTH-Kur und anschließendem viermonatigem Aufenthalt an einem allergenfreien Ort hat sich die Nebennierenrinde wieder soweit gekräftigt, daß sie nunmehr imstande ist, die überschießende Antikörperbildung und Antikörperzellbindung mit ihrem Cortisonvorrat abzubremsen, wodurch dann die allergisch-hyperergische Reaktionslage zumindest vorderhand behoben scheint.

Fall 3. Dr. K. K. aquirierte mit 27 Jahren (1949) ohne nachweisbare Ursache einen Schnupfen, der ortsgebunden schien und ihn, der beruflich viel herumfahren muß, sehr störte. Auch eine Versetzung nach Wien brachte keine Änderung. Hier kam im Jänner 1953 eine Bronchitis mit starkem Husten hinzu, die sich bald mit Atemnotanfällen hauptsächlich in der Nacht kombinierte. Hervorheben will ich auch, daß die Mutter des Kranken seit ihrem 57. Lebensjahr gleichfalls an A. br. gelitten hat, das interessanterweise im Anschluß an einen apoplektischen Insult (1951) sistierte und seitdem dauernd weggeblieben ist.

Bei unserem Kranken, der sich am 4. II. 1953 mir zum erstenmal vorstellte, bot sich das klassische Bild eines Asthma bronchiale mit allergischer Rhinitis. Der zur Zeit schwere Zustand machte Spitalsaufnahme nötig. Die gebräuchlichen neurotropen Kombinationspräparate brachten immer nur vorübergehend Erleichterung. Sie waren außerdem schon anderenorts ausgiebig ohne wesentlichen Erfolg zur Anwendung gekommen. Eine Cortison-ACTH-Injektionskur, wie bei den voraus besprochenen Fällen, brachte die Krankheitserscheinungen restlos zum Verschwinden. Bei einem anschließenden Höhenaufenthalt (Görlitze, Kärnten, 2000 m) wurde der Patient schon nach zwei Wochen ohne Cortison rückfällig. Er mußte weg und seitdem wird er in Wien chronisch mit ACTH und Cortison behandelt, da er sich nur so arbeitsfähig erhält. Nur eine kurze Unterbrechung wurde eingeschaltet, weil der Patient im Sommer noch einmal einen Versuch mit einem Hochgebirgsaufenthalt auf der Görlitze unternehmen wollte, der aber ebenso wie der erste ein Versager wurde. Er kam in ganz schlechtem Zustand zurück und wurde neuerdings einer Cortison-ACTH-Injektionskur stationär unterzogen. In kurzer Zeit stellte sich, wie schon einmal, derselbe günstige Erfolg ein. Seitdem halte ich den Kranken dauernd bei Cortisontabletten (vierzehntägig werden außerdem 50 mg ACTH-Depot intramuskulär verabfolgt), die nach Bedarf wechselnd dosiert sind. Nur selten sah sich der Kranke veranlaßt zur Asthminhalpumpe zu greifen. Derzeit reicht bei ihm nach über zwei Jahren eine Erhaltungsdosis von zwölfstündig einer Cortisontablette (à 25 mg) aus. Fortlaufende Kontrolle des Blutzuckers und des Harns auf Zucker und Eiweiß waren stets negativ. Libido und Potenz sind normal. Blutdruck früher um 130/70, zuletzt immer 120/70. Am 20. II. 1955 betrug die 24stündige 17-Ketosteroidurie 13.3 mg. Blutbefund: Erythrozyten 5,280.000, Färbeindex 0,96, Leukozyten 7200 (1% Stab., 42% Seg., 4% Eos., 0% Bas., 25% Ly., 3% Monoz.). Harn negativ. Blutdruck 115, Puls 68. Nur geringe Bronchitis, mittelgradiges Emphysem. Am meisten belästigt den Kranken die verlegte Nase. Keinerlei Atemnot.

Am Beginn der Kur waren auch bei diesem Kranken die schon genannten Cortisonerscheinungen wie Euphorie, Heißhunger, Ödeme und Gewichtszunahme zu verzeichnen, die sich aber im Verlauf der chronisch geführten Cortisonverordnung bald vollständig zurückgebildet hatten.

Im Laufe der Beobachtung hat es sich ergeben, daß in diesem Fall ein vornehmlich nutritives Asthma vorliegt. Der Kranke bekommt z. B. auf Weingenuß prompt Anfälle. Außerdem hat die Allergenhauttestung wohl ein positives Ergebnis auf Pollen und Sproßpilze ergeben, dagegen verhielten sich die übrigen gebräuchlichen Inhalationsallergene negativ. Ein positives Resultat brachte dagegen Roggen- und Weizenmehl, Senf und Käse. Das Versagen der Hochgebirgskuren spricht gegen Bodenallergene.

Epikrise: Ein vornehmlich nutritiv ausgelöstes A. br. bei einem Mann, der zuvor schon vier Jahre daran gelitten hatte, wurde chronisch mit Cortison und ACTH durch zwei Jahre dauernd behandelt. Die Dosen wurden immer mehr abgebaut. Es zeigten sich keinerlei Komplikationen, der Kranke blieb die ganze Zeit arbeitsfähig und ist schließlich bei einer Erhaltungsdosis von zwölfstündig einer Tablette Cortison (à 25 mg) angelangt. Nur selten wird zusätzlich die Asthminhalpumpe benötigt. Die Eosinophilen im Blut und die 17-Ketosteroidurie verhielten sich bei den letzten Überprüfungen normal. Ich werte das als Zeichen dafür, daß allmählich eine Erholung der Nebennierenrinde bzw. des ganzen Systems, des Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennierenrindensystems zustande gekommen ist. Pathogenetisch bedeutungsvoll ist die Beobachtung bei der Mutter des Kranken, die durch einen apoplektischen Insult von ihrem A. br. befreit worden war. Dazu kennen wir eine Parallele im Tierexperiment, wo nach Halsmarkdurchschneidung eine Sensibilisierung z. B. mit Hühnereiweiß nicht gelingt oder in der Narkose bei bestimmter Versuchsanordnung eine Reinjektion einen anaphylaktischen Schock nicht auszulösen vermag.

Die Beobachtungsresultate bei der Mehrzahl meiner 145 mit Cortison und ACTH behandelten Asthmakranken können vor allem dahin gedeutet werden, daß es sich dabei um eine Substitutionstherapie handelt, die in jedem Fall (auch immer wieder bei Rückfällen) wirksam ist, deren Wirkungsdauer aber insofern beschränkt ist, daß sie nur so lange anhält, als noch genügend Cortison im Körper ist. Dem läßt sich aber durch chronische Verordnung von Cortisontabletten (als Erhaltungsdosis), wie ich es bei meinem Fall 3 gezeigt habe, aussichtsreich begegnen. Das erfordert allerdings viel Erfahrung und Energie von seiten des behandelnden Arztes sowie Geduld, Folgsamkeit und Vertrauen von seiten der Patienten, heute leider auch noch einen vollen Geldbeutel. Das sind die Gründe, die einer Allgemeinanwendung der sonst verläßlich wirksamen Cortison-ACTH-Behandlung des A. br. heute noch im Wege stehen. Auch die Insulintherapie des Diabetes mellitus ist immer noch vornehmlich Sache des spezialisierten Facharztes. Wenn hier der Patient sich kleine Diätfehler erlaubt, so wird für diese Zeit sein kompensierter Stoffwechselhaushalt wieder mehr oder weniger in Unordnung kommen, was sich in einer Erhöhung des Blutzuckers und Glykosurie ausdrückt, subjektiv ist der Patient nicht wesentlich belastet. Beim Asthmatiker rächt sich eine solche Unachtsamkeit (z. B. Unterlassen der Medikation, Erkältungen, Aufenthalt in staubiger und rauchiger Luft usw.) sofort durch Atemnotanfälle, was ihn nicht nur subjektiv belastet, sondern wozu in weiterer Folge kommt, daß sich seine somatische Situation durch neuerliche Entleerung der mittlerweile aufgeladenen Nebennierenreserve an Cortison unter dem Einfluß eines Asthmaanfalles wieder vermindert. Anderseits scheint sich nach meinen Erfahrungen, wenn Rückfälle lange Zeit vermieden bleiben (sei es durch Cortisongaben oder durch Fernhalten des schädlichen Allergens, wie z. B. durch lange dauernden Hochgebirgsaufenthalt beim Bodenstoffasthma), die Nebenniere viel leichter und gründlicher zu erholen, als dies beim Inselapparat der Fall ist. Ich glaube, daß dadurch die bei A. br. spontan oder im Anschluß an Cortison-ACTH-Kuren immer wieder zu beobachtenden langen Stillstände und tatsächliche Ausheilungen ihre Begründung finden. Daß dazu auch die neurotrop eingestell-

ten Behandlungsverfahren ihren Beitrag leisten, ist nicht in Zweifel zu ziehen. Diese wirken im Anfall rasch, aber selten anhaltend. Letzteres verbürgt den großen Wert der Hormonkuren.

Über die Erfolge mit kurz dauernden stationären Cortisonkuren bei 106 Asthmakranken habe ich im vergangenen Jahr an anderer Stelle bereits ausführlich berichtet. Ich habe dort auch 9 Fälle genannt, von denen 7 durch 1 bis 2 Jahre und 2 (ein Mann und eine Frau) sogar 4 Jahre nach Abschluß einer so kurzen Hormoninjektionsbehandlung anfallsfrei blieben. Da ich mittlerweile pensioniert wurde, sind diese 9 Fälle und sonst nur noch 26 weitere Fälle von damals weiter in meiner Beobachtung geblieben. Von den ersten 9 durch 1 bis 4 Jahre erscheinungsfrei gebliebenen Kranken mußten später 4 in chronische Cortisonbehandlung wegen leichter Rückfälle übernommen werden (darunter auch die 4 Jahre gesund gebliebene Frau). Von den 26 weiteren Patienten sind 3 jetzt über 2 Jahre, 2 über 1 Jahr anfallsfrei geblieben. Alle anderen mußten 1 bis 6 Monate nach Abschluß der stationären Kur chronisch mit Cortisontabletten nachbehandelt werden. Erfolge waren dabei durchwegs zu verzeichnen, doch haben 12 Kranke die Kur als unerschwinglich oder, weil sie sich anders entschlossen hatten, im Laufe der Zeit abgebrochen. 5 Fälle sind darunter, von denen ich höre, daß sie sich gesund fühlen. Von 7 habe ich keine Nachricht mehr. Die übriggebliebenen 9 Kranken sind bei Erhaltungsdosen von 12-stündig einer halben bis 8stündig einer ganzen Tablette Cortison (à 25 mg) ohne Asthmaanfälle angelangt, laborieren aber, abgesehen von 2 Kranken, die ganz ohne Beschwerden sind, an Emphysem mit Bronchitis. Sie sind vor allem kältempfindlich und zeigen sich recht anfällig für die sogenannten Erkältungsinfekte, nicht zuletzt auf Grippe. Bei der Beurteilung dieses auf den ersten Blick dürftigen Therapieresultates müssen die von mir aufgezeigten Schwierigkeiten ins Kalkül gezogen werden und auch bedacht werden, daß es sich dabei um durchwegs schwerste Krankheitsprozesse handelt, die sich zuvor auf die verschiedensten anderen therapeutischen Maßnahmen refraktär erwiesen hatten.

Die Schwierigkeiten, die in der ärztlichen Praxis einer Hormonkur des A. br. hindernd im Wege stehen, will ich an einem lehrreichen Beispiel bei einem von mir beobachteten Fall schildern.

Fall 4. Sch. E., 27jährige, kinderlose Frau leidet seit zwei Jahren an A. br., das vor allem in der Nacht sehr quälend ist, besonders in der letzten Zeit aber auch tagsüber mit schwersten Anfällen von Atemnot verläuft. Sie war schon in verschiedenen Spitälern Wiens in Behandlung, zuletzt stand sie vor einem halben Jahr in einer stationären Cortisonbehandlung, wodurch alle ihre Beschwerden vollständig sistierten. Das war vor zwei Monaten. Nunmehr übernehme ich sie ab 6. XII. 1954 in stationäre Behandlung. Es handelt sich um einen schwersten Status asthmaticus, kompliziert mit einer eitrigen Bronchitis bei subfebrilen Temperaturen.

Befunde: Blutdruck um 100/70. Blutbefund: 968 Eosinophile. 24stündige 17-Ketosteroidurie 6,26 mg. Im Thorntest zeigen die Eosinophilen einen Sturz von 968 auf 100 Zellen (= 89,7%). Die 17-Ketosteroide steigen von 6,26 mg auf 22,49 mg an (= 16,23 mg). Danach deutet der zu geringe Eosinophilensturz eine Schwäche der Nebennierenrinde an, ebenso auch die hohe Bluteosinophilie und die stark verringerte Ruhe-Ketosteroidurie. Dagegen ist die Ausscheidung der 17-Ketosteroide

nach dem ACTH-Stress eine sehr ausgiebige. Die Vitalkapazität war 1500. Harn negativ. Blutzucker: 98 mg%. Grundumsatz: + 25,6%. Blutsenkung beschleunigt: 52/88. Die Allergenaustestung der Haut ergibt eine positive Reaktion auf Schimmelpilze, Hausstaub, Sproßpilze und Staphylokokken (auch auf den eigenen Sputumstamm).

Die Patientin wurde in der üblichen Weise einer Cortisoninjektionskur durch zwölf Tage unterzogen und erhielt gleichzeitig durch vier Tage dreistündig 100.000 Einheiten Penicillin intramuskulär. Die Diät war salzlos. Die Patientin erhielt C-Vitamin-Injektionen. Unter dieser Medikation und gleichzeitigen Atemübungen gingen die Lungenerscheinungen rasch zurück. Sie verließ die Anstalt ohne jede Bronchitis und ohne die geringste Atemnot; Vitalkapazität 2200. Die Blutsenkung war allerdings beschleunigt. Der Grundumsatz + 18%. Keine Bluteosinophilie. Sie bekam die Verordnung Cortisontabletten erst durch eine Woche achtstündig zwei, später achtstündig eine Tablette weiterzunehmen. Auch schärfte ich ihr ein, sich vor Erkältungen, staubiger und rauchiger Luft in acht zu nehmen. Das befolgte sie auch anfangs. Als ich sie zwei Wochen später wieder sah, war ihr Zustand noch unverändert günstig. Dann aber wurde sie leichtsinnig. Die Cortisontabletten wurden unregelmäßig genommen, sie besuchte Gasthäuser und Kinos, außerdem waren ihre häuslichen Verhältnisse überaus belastend. Sie wohnte ebenerdig in einem neuen Haus, das noch sehr feucht und ungenügend geheizt war, mit ihrem Mann lebte sie in Streit und war so bei ihren Eltern. Sie kam rasch in einen ganz schlechten Zustand. Bei meinem letzten Besuch im Haus ihrer Eltern (es war im Winter) konstatierte ich eine sehr intensive eitrige Bronchitis und bronchopneumonische Herde in beiden Lungen. Es ist später gelungen, die Kranke mit Cortison nicht nur vor dem Tode zu erretten, sondern sie auch wieder in Ordnung zu bringen. Eine prolongierte Cortisonkur halte ich in solchen Verhältnissen aber nicht mehr für geraten.

Ab Anfang 1954 bis März 1955 traten 39, durchwegs schwere Asthmakranke neu bei mir in Hormonbehandlung. Begonnen wurde durchwegs mit einer 10- bis 14tägigen Cortison-ACTH-Kur, daran schloß die übliche peroral Cortisonmedikation mit 14tägigen intramuskulären Injektionen von 50 mg ACTH-Depot an. Von diesen Asthmatikern konnte bei 11 die Kur nach 2 bis 6 Monaten beendet werden. 8 davon sind dabei weiter erscheinungsfrei geblieben. Bei 3 Fällen mußte ich mit der peroralen Cortisonverabfolgung nochmals einsetzen. Bei diesen 3 sowie bei 23 von den übrigen 28 Kranken werden die Cortisontabletten vorsichtig langsam auf 1 Tablette (à 25 mg) und eine halbe Tablette in 12 Stunden abgebaut. Häufig ist es dabei nötig, erreichte niedere Cortisondosen vorübergehend wieder zu erhöhen. Gewöhnlich finden wir bei leichten Erscheinungen auch mit zusätzlicher Verordnung von neurotrop wirkenden Stoffen das Auslangen. Der Kombination der nervalen mit der hormonalen Asthmatherapie steht nichts im Wege. Die Cortison-ACTH-Behandlung bildet dabei sozusagen ein Fundament, auf dem der neurotrope Einfluß aufbaut und, wie die Erfahrung lehrt, sich besser auswirkt. 5 von diesen 39 Kranken entzogen sich in einem Stadium günstigen Heilungsverlaufes meiner Betreuung. Die Cortisonkur wird bei ihnen nach meiner Weisung durch andere Ärzte geleitet.

Die chronische Cortison- und ACTH-Therapie soll nur bei Fällen zur Anwendung kommen, bei denen es nicht möglich ist, die schädlichen Allergene von dem Kranken fernzuhalten, weiter, wo der Versuch einer spezifischen Desensibilisierung (*Berger*, *Hansen*, *von Kämmerer* u. a.) nicht in

Betracht kommt oder, wie so häufig, versagt. Sicher ist die Gruppe von Asthmatikern mit einem oder nur wenigen Allergenen, die durch Desensibilisierung neutralisiert werden können, in der Praxis nicht groß (*R. Schubert* u. a.). Bei den Bodenstoffasthmatikern ist Aufenthalt in für sie allergenfreien Gegenden (am besten in Höhen von über 1500 m) solange als möglich durchzuführen. Wo das nicht geht und man mit der nervalen Therapie nicht das Auslangen findet, bleibt auch hier nichts anderes übrig, als zu Cortison und ACTH zu greifen. Bei Vorliegen und auch bei Verdacht eines bakteriellen Asthma ist Sanierung durchzuführen (Zähne, Tonsillen, Nebenhöhlen, Appendix, Gallenwege, Bronchialbaum usw.). Gegen die Behandlung von Asthmakranken in den dafür eingerichteten Kurorten ist solange nichts einzuwenden, als es sich nicht um Bodenstoffasthmatiker handelt, die dort auf die ihnen schädlichen Stoffe stoßen und dadurch anfällig werden müssen.

Von 12 Kindern im Alter von 7 bis 13 Jahren, die ich auf 6 Monate und länger in klimatisch günstige Hochgebirgsgegenden gewiesen habe, sind alle erscheinungsfrei zurückgekommen. 2 davon wurden in Wien wieder rückfällig. Für sie ist ein neuer Höhenkurgebrauch vorgesehen. Von Hochgebirgskuren unter 6 Monaten ist keinesfalls mit einem durchschlagenden Erfolg zu rechnen. Erwachsene Bodenallergenasthmatiker sollen aber, wenn sie nicht länger Zeit haben, trotzdem wenigstens ihren Erholungsurlaub im Hochgebirge verbringen, um sich dort wenigstens einigermaßen zu erholen. Manchen Asthmatikern hilft der Meeraufenthalt. Daß dabei Allergenfreiheit der Gegend vorliegen muß, ist Grundbedingung, doch spielen auch Klimafaktoren dabei eine Rolle.

Zur Beurteilung der Funktionstüchtigkeit der Nebennierenrinde gibt uns, wie bekannt, die Menge ihrer ins Blut und in den Harn ausgeschiedenen und dort nachweisbaren Hormone einen Maßstab ab. Um sich über den Blutcortisonspiegel ein Bild zu machen, bedient sich die Klinik heute der Zählung der eosinophilen Zellen im Blut, die uns dafür einen bequem meßbaren Ausdruck abgibt. Wir sehen dementsprechend bei Cortisonkuren, wie ich sie dosiere, die Eosinophilen zurückgehen und zeitweise aus dem Blut verschwinden. Dasselbe ist der Fall, wenn wir mit einer ACTH-Injektion einen Stress auf eine funktionstüchtige Nebennierenrinde ausführen, die daraufhin Cortison in größeren Mengen ausscheidet. Es ist bekannt, daß dieser Eosinophilensturz bei Nebennierenschwäche ausbleibt oder ungenügend ausfällt, ja nicht nur das, ich sah in diesem Fall nach einer ACTH-Injektion häufig sogar einen ausgiebigen Eosinophilenanstieg. Die Nebenniere scheint ihrer letzten Cortisonreserven entledigt worden zu sein. Im klinischen Bild geht das dann auch mit einer Verschlechterung des Asthmazustandes einher. Es sind das die Fälle, bei denen wir nicht nur mit ACTH, sondern auch mit Fieberstößen (z. B. Pyriferinjektionen) keinen Erfolg zu erzielen vermögen und wo dann übrigens auch die nerval wirksamen Medikamente mehr oder weniger versagen. Hier haben wir eine vollbefriedigende Wirkung einzig und allein von der Substitutionstherapie mit Cortison zu erwarten. Immer müssen wir uns vor Augen halten, daß die Corticoide und darunter auch das Cortison für die verschiedensten Stoffwechselvorgänge

gebraucht werden und daß daher die Nebennierenrinde durch unzählige endogene und exogene Einwirkungen, wenn sie nicht volltüchtig ist, ausgeschöpft wird. Dabei stelle ich mir vor, daß unter Umständen für die Bekämpfung der überschüssigen Antikörperbildung zu wenig Glycocorticoid über bleibt. Der Asthmatiker soll sich körperlich schonen.

Zu den Corticoiden, deren quantitative Bestimmung im Harn für klinische Zwecke bequem gangbar ist, gehören die 17-Ketosteroide. Dieselben werden bei der Frau nur in der Nebennierenrinde gebildet, beim Mann außerdem im Hoden. Physiologisch sind bei der Frau im 24-Stunden-Harn 8 bis 12 mg, beim Mann 12 bis 18 mg 17-Ketosteroide nachzuweisen. Was darunter ist, zeigt eine Nebennierenrindenschwäche an. Wichtig ist für die Bestimmung, daß die Untersuchten am Tag des Harnsammelns möglichst Ruhe halten, körperliche Anstrengungen vermeiden und keine heißen Vollbäder nehmen (Ruheketosteroidurie). Kinder und Greise haben geringere Werte. Das hat aber für meine Beurteilung keine Bedeutung, weil es hier auf die Menge des tatsächlich im Körper vorhandenen Cortison ankommt. Eben wegen der Schwäche der in der Kindheit noch nicht entwickelten, im Greisenalter verbrauchten Inkretdrüsen (so auch der Nebennierenrinde) tritt bei Kindern und Greisen A. br. besonders gehäuft auf, wenn auch, was noch besprochen werden soll, gewöhnlich in leichteren Formen (beim Greis in Form von spastischer Bronchitis und Emphysem, beim Kind mit gewöhnlich wieder ausheilenden Asthmaanfällen, deren Heilung bei 70% mit der Reife erfolgt, die aber zweifelsohne durch langen Höhenaufenthalt begünstigt wird). Wir müssen uns weiter vorstellen, daß die Bildung des Cortison und der 17-Ketosteroide Teilfunktionen der Nebennierenrinde vorstellen und daher nicht immer streng parallel zu gehen brauchen. Die Abnahme eines der beiden läßt aber einen Schluß auf die Funktionsschwäche des Organs zu, sei es, daß die Nebenniere selbst primär krank ist, sei es, daß sie von Hypophyse und Zwischenhirn ungenügend stimuliert oder von der Gegenregulation zu sehr gehemmt wird. Die Ursache zu ihrer schlechten Funktion ist in letzterem Falle dort zu suchen (Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennierenrindenschwächlinge). *Thorn* und Mitarbeiter haben zur Prüfung der Funktionsgröße der Nebennierenrinde den sogenannten 4-Stunden- bzw. 48-Stunden-Test angegeben. Wenn wir 25 mg ACTH intramuskulär injizieren, so nehmen die Eosinophilen normal nach 4 Stunden um wenigstens 50% ihres vor der Injektion ermittelten Wertes ab. Beim 48-Stunden-Test bestimmen wir an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, an denen die Patienten am besten Bettruhe halten sollen und keine heißen Bäder nehmen dürfen, die 24stündige 17-Ketosteroidurie. Am zweiten und dritten Tag wird den Patienten durch 8 Stunden eine Tropfinfusion mit 25 mg ACTH in einem halben Liter physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Traubenzuckerlösung verabfolgt. Außerdem werden die Eosinophilen vor der ersten Infusion und 2 Stunden nach Abschluß dieser und ebenso 2 Stunden nach Abschluß der zweiten Infusion bestimmt. Mit dieser Versuchsanordnung erreicht man bei Gesunden eine Zunahme der 17-Ketosteroide im 24-Stunden-Harn des dritten Tages gegenüber dem Wert am ersten Tag um 4 bis 15 mg und einen Eosinophilensturz von zumindest 95%.

Ich habe bei 21 Asthmakranken diesen 24-Stunden-Thorn-Test durchgeführt und stelle anschließend die Resultate kurz zusammen. Es sind der Reihe nach bei jedem Fall eingetragen: Die Anfangsbuchstaben des Namens, Alter und Geschlecht, Aufnahmstag, die Werte des Thorn-Tests (dreimal der 24stündigen Ketosteroidurie, in Klammer die Zunahme der 17-Ketosteroide nach 48 Stunden, dreimal die Eosinophilenzahl, in Klammer der Eosinophilensturz nach 48 Stunden in Prozent), kurze Festlegung des Krankheitszustandes zur Zeit der Untersuchung.

Fall 5. Sch. E., 27 a, Frau, 6. XII. 1954, 6,26 mg, 20,30 mg, 22,19 mg (+16,23 mg), 968, 66, 100 (— 89,7%). Schwerster Status asthmaticus. Das A. br. setzte vor zwei Jahren ein.

Fall 6. Fr. L., 45 a, Frau, 30. I. 1955, 19,40 mg, 18,69 mg, 16,73 mg (— 2,67 mg), 186, 920, 1240 (+ 66,7%). Chronische Emphysem-Bronchitis nach A. br. mit Beginn vor 20 Jahren.

Fall 7. L. H., 62 a, Frau, 19. I. 1955, 12,9 mg, 17,5 mg, 19,3 mg (+ 6,4 mg), 426, 660, 400 (— 9,4%). Chronische Emphysem-Bronchitis nach A. br. Dieses begann mit dem 20. Lebensjahr. Vater und Bruder an A. br. gestorben.

Fall 8. T. A., 52 a, Mann, 26. I. 1955, 14,5 mg, 15,47 mg, 16,64 mg (+ 2,14 mg), 69, 0, 600 (+ 869%). Chronische Emphysem-Bronchitis (spastisch) seit zwei Jahren.

Fall 9. S. L., 50 a, Frau, 7. VII. 1954, 6,4 mg, 12,1 mg, 11,1 mg (+ 4,7 mg), 1128, 525, 410 (− 73,7%). Schwerster Status asthmaticus. Leiden begann Frühjahr 1949. Frühjahr 1954 setzte der schwere Zustand ein.

Fall 10. Sch. M., 28 a, Frau, 19. VIII. 1954, 8,30 mg, 5,71 mg, 13.54 mg (+ 5,23 mg), 1560, 960, 106 (— 93,3%). Asthma bronchiale, das seit acht Monaten besteht. Der letzte Anfall war vor zwei Wochen. Das Leiden besteht seit dem zehnten Lebensjahr.

Fall 11. B. P., 22 a, Mann, 3. XII. 1954, 23,18 mg, 26,50 mg, 22,53 mg (—0,65 mg), 828, 333, 140 (— 83,1%. A. br. seit dem zehnten Lebensjahr, seit einem Jahr nur Bronchitis, kein Anfall mehr.

Fall 12. L. F., 60 a, Mann, 8. VI. 1954, 13,1 mg, 3,6 mg, 10,81 mg (— 2,29 mg), 400, —, 33 (— 91,8 %). A. br. seit 3 Jahren. Zur Zeit Emphysem mit spastischer Bronchitis.

Fall 13. L. H., 52 a, Frau, 27. IX. 1954, 9,8 mg, 7,3 mg, 3,79 mg (— 3,01 mg), 648, 1070, 1310 (+ 202%). Zur Zeit Emphysem mit spastischer Bronchitis nach A. br. seit zwölf Jahren. Letzter Anfall vor 14 Tagen.

Fall 14. W. L., 44 a, Frau, 4. XI. 1954, 9,28 mg, 7,69 mg, 12,23 mg (+ 2,95 mg), 328, 710, 200 (— 61,0%). Emphysem mit spastischer Bronchitis, A. br. seit 20 Jahren.

Fall 15. W. Ch., 42 a, Frau, 15. VI. 1954, 6,77 mg, 14,06 mg, 17,60 mg (+ 10,83 mg), 1311, 66, 0 (— 100%). A. br. seit einem Jahr, in letzter Zeit nur vereinzelt Anfälle, doch Bronchitis.

Fall 16. K. K., 75 a, Frau, 19. IX. 1954, 3,36 mg, 11,03 mg, 3,62 mg (+ 0,26 mg), 410, 150, 1100 (+ 268,8%). A. br. seit 41 Jahren, Emphysem mit spastischer Bronchitis. Daueratemnot, nur selten Anfälle.

Fall 17. K. A., 54 a, Frau, 19. VII. 1954, 8,7 mg, 16,4 mg, 20,1 mg (+ 11,4 mg), 410, 4100, 1960 (+ 478%). Seit zehn Jahren Bronchitis, seit einem Jahr hauptsächlich nächtliche Atemnotanfälle, derzeit Emphysem mit spastischer Bronchitis.

Fall 18. B. A., 42 a, Frau, 2. IX. 1954, 7,40 mg, 13,74 mg, 14,93 mg (+ 7,55 mg), 1545, 620, 0 (— 100%). A. br. seit 5 Monaten. Ab April schafften eine von anderer Seite durchgeführte Cortisonkur und ein mehrwöchentlicher Landaufenthalt Beschwerdefreiheit. Seit einer Woche wieder zwei leichte Atemnotanfälle. Derzeit spastische Bronchitis, die Lunge nur geringgradig gebläht.

Fall 19. B. L., 50 a, Frau, 3. V. 1954, 14,8 mg, 15,2 mg, 20,0 mg (+ 5,2 mg), 520, 222, 109 (— 79%). A. br. seit zwölf Jahren, seit vier Monaten Daueratemnot mit viel Husten und nachts leichten Atemnotanfällen.

Fall 20. F. M., 65 a, Mann, 12. VII. 1954, 19,6 mg, 22,5 mg, 22,1 mg (+ 2,5 mg), 402, 266, 700 (+ 174,1%). Seit vier Jahren chronische Bronchitis. Derzeit Emphysem mit spastischer Bronchitis und Bewegungsatemnot. Ausgesprochene Asthmaanfälle bestanden nie.

Fall 21. Dr. H. F., 50 a, Mann, 22. VIII. 1954, 6,95 mg, 8,00 mg, 9,50 mg (+ 2,55 mg), 2178, —, 1209 (— 44,5%). Beginn des Leidens mit Bronchitis Ende 1952. Seitdem wiederholte Kuren in Bad Ischl mit wechselndem Erfolg. Frühjahr 1954 Pneumonie. Während der daran anschließenden Kur in Bad Ischl arge Verschlechterung, kommt von dort im schwersten Status asthmaticus nach Wien in meine Behandlung.

Fall 22. E. R., 66 a, Mann, 7. XII. 1954, 16,83 mg, 16,69 mg, 15,00 mg (— 1,83 mg), 2200, 700, 200 (— 90,9%). A. br. besteht seit 19 Jahren und verläuft seitdem mit Anfällen zu allen Jahreszeiten. Bis in die letzte Zeit solche Asthmaanfälle, auch in der Anstalt vor Beginn der Cortisonkur. Auf die ACTH-Infusion merkliche Verschlechterung, die sich auf Cortison rasch bessert.

Fall 23. M. E., 32 a, Mann, 5. VIII. 1954, 19,4 mg, 18,4 mg, 19,0 mg (— 0,4 mg), 62, 690, 1070 (+ 1726%). Seit Kindheit immer wieder Bronchialkatarrhe, seit drei Jahren traten Asthmaanfälle auf, die sich in letzter Zeit häuften und heftiger wurden.

Fall 24. M. D., 65 a, Mann, 5. VII. 1954. 12,1 mg, 11,2 mg, 12,9 mg (+ 0,8 mg), 204, 15, 8 (— 96,1%). Das A. br. setzte vor 47 Jahren ein. Zur Zeit der Aufnahme Status asthmaticus mit beträchtlicher Lungenblähung und anhaltender Atemnot mit heftigen Paroxysmen. Der Kranke ist Inder.

Fall 25. G. O., 66 a, Mann, 17. IX. 1954, 10,53 mg, 11,40 mg, 9,92 mg (— 0,61 mg), 460, 320, 1280 (+ 278%). Als Kind A. br., das mit dem zwölften Lebensjahr zum Stillstand kommt, aber immer starke Neigung zu Bronchialkatarrh, Mutter starb an A. br., Patient bekommt später Heuschnupfen. Im 25. Lebensjahr bei einer Wanderung durch blühende Ährenfelder zum erstenmal schwerster Asthmaanfall. Dann einige Jahre Ruhe. Später wieder zur Zeit der Gräser- und Baumblüte Asthmaanfälle. Seit den letzten drei Jahren wurden die Anfälle sehr selten und seit über einem Jahr ist er anfallsfrei. Derzeit beträchtliches Emphysem mit spastischer Bronchitis und Daueratemnot (besonders bei Bewegung).

Fall 26. H. F., 52 a, Mann, 6. III. 1955, 15,37 mg, 13,95 mg, 16,34 mg (Ruhewerte an drei aufeinander folgenden Tagen), 15,42 mg, 26,42 mg (+ 11,0 mg), 135, 0, 0 (— 100%). Emphysem mit Kreislaufdekompensation, die durch kardiale Therapie rasch zu beheben war. Die Hormonprüfungen zeigen ein vollständig physiologisches Verhalten. Es ist allerdings aus den weitgehendst normalen Werten des Thorn-Test nicht mit absoluter Sicherheit zu schließen, daß die sich für den zweimaligen Stress mit je 25 mg ACTH ausreichend erweisende Nebennierenrindenreserve auch für die Summe der vielen Stressoreneinwirkungen genügen muß, die den Lebensvorgang ständig beeinflussen. Ich stelle aber fest, daß auch im sonstigen klinischen Bild dieses Kranken allergische Symptome nicht vorhanden waren.

Wenn ich diese Resultate bei den 21 Fällen mit A. br. vom Gesichtspunkt einer Funktionsprüfung des Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennierenrindensystems (bzw. der Nebennierenrinde) überblicke, so fällt zunächst auf, daß die 24stündige Ruheketosteroidurie (die Patienten hielten durchwegs Bettruhe) nur bei 5 Frauen und einem Mann Werte aufweisen, die unter der als physiologisch angenommenen Grenze liegen. 4 Frauen und 5 Männer scheiden in Ruhe normale Mengen in den Harn ab, davon sind je 2 Werte bei Männern und Frauen an der unteren, ein Wert bei den Männern an der oberen Grenze der Norm. Bei 3 Frauen und 3 Männern war die 17-Ketosteroidurie in Ruhe sogar überschießend. Überprüft man die Ergebnisse des Thorn-Testes an den errechneten Werten der 17-Ketosteroide, so ergeben sich bei allen 9 Männern, aber nur bei 4 Frauen Unterwerte. Die Werte bei 6 Frauen fallen in den physiologischen Bereich (4 in die untere, 3 in die obere Hälfte). Bei einer Frau ist das Ergebnis überschießend (Fall 5, schwerster Status asthmaticus). Ziehe ich das Ergebnis der Ruhe-17-Ketosteroidurie und des Thorn-Testes gemeinsam in das Kalkül meiner Beurteilung ein, so stelle ich bei allen 9 Männern und bei 8 von den 12 Frauen ein von der Norm abweichendes, unterschwelliges Verhalten in der 17- Ketosteroid-Harnausscheidung fest. 4 Frauen zeigen auch bei sehr rigoroser Beurteilung ein physiologisches Verhalten. Wir sprechen von einer physiologischen Nebennierenrindenreserve.

Vergleiche ich die Resultate meiner Studien über die Hormonbildung in der Nebennierenrinde mit den von *Thorn* und Mitarbeitern angegebenen physiologischen Grenzwerten für die 17-Ketosteroidurie, so ist daraus zu schließen, daß bei 17 von 21 Asthmatikern eine Funktionsschwäche der Nebennierenrinde vorliegt, die zunächst für ihre Teilfunktion, die 17-Ketosteroidbildung, gilt, sich aber möglicherweise auch auf andere Funktionen dieser Inkretdrüse erstreckt. Die Beantwortung dieser Frage kann unter anderem das Verhalten der eosinophilen Zellen im Blut bringen, deren Zahl uns einen Indikator für die Höhe des Blutcortisonspiegels abgibt. Aus eigener Erfahrung glaube ich, daß die bisher angenommenen physiologischen Grenzwerte für die 17-Ketosteroide zu nieder sind (ebenso *Hench*). Auch sind die Werte für den Original-Thorn-Test auf einen ACTH-Stress von 20 mg berechnet, während ich hiezu 25 mg verwende.

Eine Eosinophilie (ab 400 Zellen im Kubikzentimeter Blut), wie sie zu den Kardinalsymptomen des A.br. gehört, sehen wir bei 16 unserer Kranken (oftmals in sehr hohen Werten) verzeichnet. Bei 4 von den 5 Fällen, die im Blut zunächst keine erhöhten Eosinophilenzahlen haben, kommt diese Eosinophilie unter dem Einfluß des von uns gesetzten ACTH-Stress auf die Nebennierenrinde zustande, die vollständig versagt, so daß an Stelle eines Abfalls der Eosinophilen ein Anstieg vor sich geht. Diese verkehrte Reaktion der Eosinophilen als Ausdruck eines Versagens der Nebennierenrinde liegt noch bei weiteren 4 unserer Kranken vor. Nur bei einem Fall finden wir einen Normalwert für die Bluteosinophilen eingetragen, der nach den ACTH-Infusionen ausgiebig (um über 93%, wie es dem Physiologischen entspricht) abfällt (Fall 24, 65jähriger Mann mit Status asthmaticus). Gerade dieser Fall zeigt aber ein abwegiges Verhalten der 17-Ketosteroide im

Thorn-Test. Danach läßt sich bei allen 21 von mir darauf überprüften Asthmakranken entweder aus dem abwegigen Verhalten der Eosinophilen oder der 17-Ketosteroide oder beider auf eine Funktionsschwäche der Nebennierenrinde schließen.

Auffallend sind auch bei mehreren Fällen die hohen Ruhe-17-Ketosteroidwerte, die nach ACTH-Stress fallen (oder ungenügend ansteigen) und die normalen oder nur wenig erhöhten Eosinophilenzahlen, die auf ACTH ansteigen. Diese perverse Reaktionsweise für die 17-Ketosteroide wie für die Eosinophilen treffen wir auch bei Emphysematikern mit spastischer Bronchitis und, worauf ich hier kurz hinweisen will, sie charakterisiert ebenso den Zustand der Nebennierenrinde bei nicht ganz oder noch nicht ganz erfolgreichen Cortisonkuren.

Man kann auch die schwersten, lange bestehenden Asthmaleiden mit schon hochgradigem Emphysem durch vorsichtig dosierte Cortisonerhaltungsdosen (am besten im Anschluß an eine energisch dosierte, stationäre Cortison-ACTH-Injektionsbehandlung) schließlich in einen erträglichen, von akuten Atemnotanfällen freien Zustand bringen, wie er uns beim Emphysem der alten Leute mit spastischer Bronchitis (Formes frustes eines A. br.) mit Vorliebe begegnet. Interessant ist, daß in diesem Stadium eines unvollständigen Cortisonerfolges bei A. br. nicht nur das klinische Bild dieser Form des Altersemphysems entspricht, sondern auch der Ruhewert der 17-Ketosteroidurie sich in physiologischen Grenzen oder wenig darüber hält, während nach dem ACTH-Impuls im Thorn-Testversuch ihre Ausscheidung abanstatt zunimmt. Ebenso nehmen die erst gewöhnlich normalen Eosinophilenzahlen im Blut, entgegen dem physiologischen Verhalten auf ACTH oft mächtig zu. Ich werte dieses Resultat auch bei diesen Formen des Emphysems dahin, daß jetzt die Nebenniere ihre letzten Reserven, die eben noch für die Aufrechterhaltung eines halbwegs erträglichen Zustandes ausgereicht haben, abgegeben hat. Auch beim Emphysem der alten Leute läßt sich in dieser Art mit dem Thorn-Test eine mehr oder minder latente Nebennierenrindenschwäche aufzeigen.

Noch eine Überlegung leite ich aus dem Studium meiner Untersuchungsergebnisse ab: Wenn ACTH-Injektionen allein sich bei A. br. therapeutisch genügend wirksam erweisen, so befindet sich der Prozeß noch in einem Übergangsstadium in der Entwicklung zum Vollbild in seiner Pathogenese, wozu der Nachweis des hochgradigen Versagens der Nebennierenrinde gehört. Ob nun das primäre Geschehen vom nervalen oder hormonalen Anteil des Endokrinums seinen Ausgang genommen hat, immer ist das Ende das Versagen des ganzen Systems mit dem Mangel von Cortison in der Nebennierenrinde. Dann bleibt ein artifizieller ACTH-Stress wirkungslos und ebenso auch andere Stressmaßnahmen wie z. B. ein künstlich erzeugter Fieberstoß.

Cortison spart, wie bekannt, Na ein und schüttet Ka aus. Daher muß die Nahrung während Cortisonkuren salzfrei sein. Wenn Kaliummangelerscheinungen auftreten, sind 1 bis 2 g Kaliumchlorid im Tag zu verordnen. Auf jeden Fall ist für kaliumreiche Kost zu sorgen. Weiter treten Vitamin-C-Verluste auf. Deshalb ist die Zufuhr von reichlichem Vitamin C zu sichern

(Vitamin-C-reiche Kost, Vitamin-C-Injektionen, Vitamin-C-Tabletten). Als Glucocorticoid beeinflußt Cortison den Kohlehydratstoffwechsel. Es läßt sich so hin und wieder Zucker im Harn nachweisen, was gleichzeitig mit einer Erhöhung des Blutzuckers einhergeht. Das sind Zeichen von Überdosierung (Hypercortisonismus). Ich pflege in diesem Fall mit den Cortisondosen vorsichtig herunterzugehen und rate, um den überlasteten Zuckerhaushalt zu schonen, Zucker aus der Nahrung wegzulassen. Als Zeichen für Hypercortisonismus gilt uns dann auch die Euphorie, erhöhte psychomotorische Aktivität sowie zyklische Veränderungen im körperlichen und seelischen Zustand des Patienten. Er schwankt, wie *Ph. S. Hench* sich ausdrückt, beständig hin und her, zwischen geistiger Stimulation und Depression, zwischen psychischer Energie und rascher Ermüdung. Hieher gehört auch die Schlaflosigkeit, der Heißhunger, die Gewichtszunahme usw. Das sind alles Vorkommnisse, die allein schon deswegen gefahrlos sind, weil sie sehr rasch abklingen, sobald wir mit der Dosis heruntergehen. Auftretenden Fieberzuständen gegenüber (Ursache, Streuung von latenten Infektionsherden, weil Cortison antiphlogistisch wirkt und die Infektionsschutzstoffe nieder hält) läßt sich immer wirkungsvoll, ohne die Cortisonkur unterbrechen zu müssen, mit Verordnung der entsprechenden Antibiotica und Chemotherapeutica begegnen. Ebenso empfiehlt *Hench*, die Cortisongaben bei einem akuten Stress durch eine schwere Infektion im Verlauf einer Hormonkur nicht abzusetzen oder zu reduzieren, sondern im Gegenteil zu erhöhen und dazu die geeigneten Antibiotica zu verordnen.

Unter dem Einfluß von exogen zugeführtem Cortison wird die Nebenniere vorübergehend kleiner und atrophiert, aber auch die Produktion von ACTH wird dadurch vorübergehend gehemmt. Verabfolgen wir ACTH, so bedeutet dies für die Hypophyse gleichfalls eine Herabsetzung ihrer ACTH-Produktion, die Nebenniere hypertrophiert aber. Dem Stadium der Atrophie von Nebenniere und Hypophyse in der Zeit von Cortisongaben und 3 Wochen bis 3 Monate und darüber hinaus, kommt deshalb besondere praktische Bedeutung zu, weil hiebei ein akuter Stress (wie z. B. eine schwere Infektion, ein chirurgischer Eingriff, ein Trauma usw.) jederzeit zu einer lebensbedrohlichen akuten Nebennierenrindeninsuffizienz führen kann. Um dagegen vorzubeugen, muß eine im Gang befindliche Cortisonbehandlung womöglich mit erhöhten Dosen fortgesetzt werden. In der amerikanischen Literatur finden wir die Angabe, daß sich die Resultate von Funktionsprüfungen (Prüfung auf die Nebennierenrindenreserve nach *Thorn*) 3 Wochen bis 3 Monate nach Absetzen der Hormontherapie normalisieren. Bei einem, innerhalb dieser Zeit dringlich gewordenen chirurgischen Eingriff muß daher unter Cortisonschutz operiert werden. *Hench* empfiehlt zur Verhütung einer postoperativen Nebenniereninsuffizienz an den 2 der Operation vorausgehenden Tagen und frühmorgens vor der Operation je 200 mg Cortison (insgesamt 600 mg) intramuskulär zu verabfolgen, weiter nach der Operation am 1. Tag 100 mg, am 2. Tag 75 mg, am 3. Tag 50 mg. Ab dem 4. Tag soll zur oralen Verabreichung übergegangen werden und allmählich bis zu optimalen Erhaltungsdosen, wie sie zuvor bekannt waren, abgebaut werden. *Hench* betont, daß dadurch die Gefahr beseitigt und auch keine Verzöge-

rung des Heilungsprozesses festzustellen ist. Nach den Angaben dieses Autors wurde in der Literatur bisher über 6 Todesfälle an akuter postoperativer Nebennierenrindeninsuffizienz, allerdings an Patienten mit primärchronischer Polyarthritis im Zusammenhang mit der Hormontherapie, berichtet. In derselben Weise machen *C. G. Frazer* und Mitarbeiter, *M. W. O'Donnel* und Mitarbeiter, *C. A. Winter* und Mitarbeiter, *J. Turiaf* und Mitarbeiter u. a. auf die bei protrahierter Cortisonkur drohende Adrenalatrophie aufmerksam. Um der damit verbundenen Gefahr des irreversiblen Schocks zu begegnen, die sich frühzeitig an einem Abfall des Thorn-Testes erkennen läßt, ist es ratsam, mit ACTH abzuwechseln oder das Cortison mit Testosteron oder Methylandrostendiol zu kombinieren.

Bei Überlegungen über die hormonalen und humoralen Abwegigkeiten im Asthmaorganismus fällt in den Krankengeschichten meiner Asthmapatienten noch auf, daß unter 33 Asthmatikern (19 Frauen und 14 Männern), bei denen der Grundumsatz bestimmt wurde, bei 30 Fällen dafür erhöhte Werte nachgewiesen wurden. Physiologische Werte finde ich nur bei 2 Männern (+ 8% und + 9%) und bei einer Frau (— 8%) verzeichnet. Bei allen übrigen lagen die Werte bei den Frauen zwischen + 15,4% und + 94,4%, bei den Männern zwischen + 15,7% und 88,5%. Weniger als + 25% fanden sich nur bei 4 Fällen, dagegen hatten 7 Fälle über 40%. Es ist daran zu denken, daß dieses zunächst überraschende Resultat eine durch die Atemstörung bewirkte Täuschung des erhöhten Sauerstoffverbrauches ist.

Das Oxydationsintegral eines Patienten, d. h. wieviel Sauerstoff er in der Minute für seine Lebensvorgänge verbraucht, findet in seinen Grundumsatzverhältnissen, die wir bei jedem Fall im Vergleich zum gesamten klinischen Bild zu analysieren haben, seinen Ausdruck. Es ist damit Aufgabe einer spirometrischen Analyse, die Messung der Oxydationsintegrale des zu Untersuchenden unter genauer Einhaltung bestimmter Regeln durchzuführen und sich hiezu nicht nur ein Bild über gewisse Stoffwechselvorgänge, wie z. B. Funktionszustand der Schilddrüse und Hypophyse sowie anderer Inkretdrüsen, so der germinativen Drüse, der Nebenniere usw., sondern auch über die gesamte Psychosomatik zu machen, wobei die Bestimmung im Ruhezustand (ausgeruht, mit entspannter Muskulatur, nüchtern, ohne dynamische Fett- und Eiweißwirkung, denn es ist nicht gleichgültig, was der Patient während des Versuches gerade verbrennt) das Fundament für spirometrische Prüfungen darstellt. Wir nehmen an, daß unter physiologischen Bedingungen die vegetativen Steuerungen mit ihren Zentren im Mesencephalon und in der Hypophyse die Fähigkeit besitzen, die Oxydation unter gleichbleibenden äußeren Grundumsatzbedingungen bleibend auf dem gleichen Niveau stabil zu erhalten. Fehlerquellen können von seiten eines gestörten Cortex kommen, da der Funktionsbegriff Muskelruhe an die normale Funktionsfähigkeit der höheren motorischen Zentren gebunden ist. Ebenso ist die Erreichung einer analysierbaren Atmungskurve beim Vasoneurotiker schwierig und wird wohl auch unmöglich, wenn bei ihm noch besondere Krankheitsvorgänge hereinspielen. Weiter haben wir uns zu überlegen, daß ein Patient das Volumen seiner Reserveluft in der Lunge während des Ver-

suches unter Umständen nicht konstant hält, sondern die Reserveluft vermehrt oder vermindert, die dann in die Glocke des Apparates ungleich hineinströmt und das Kurvenbild unrichtig beeinflußt. Darauf ist aus begreiflichen Gründen gerade beim Asthmatiker bei Anordnung des Versuches Bedacht zu nehmen. Es ist daher selbstverständlich, daß die Grundumsatzbestimmung bei unseren Patienten außerhalb des Anfalles durchgeführt wurde, also zu einer Zeit, wo das Überwiegen des Vagustonus am Bronchialbaum ausgeglichen war und die zentralnervösen Funktionsstörungen, wie sie zum Wesen des A. br. gehören und wodurch es leicht zu funktionellen Dissoziationen mit daraus resultierenden Unregelmäßigkeiten des Atembetriebes kommt, weitgehend abgeklungen waren, der Patient nicht zyanotisch und dispnoisch war und man annehmen konnte, daß kein Sauerstoffhunger in seinen Geweben bestand. Um dies sicher zu erreichen, habe ich die Grundumsatzbestimmung außerdem immer zu einer Zeit angeordnet, wo dem Patienten bereits durch einige Tage Atemgymnastik verordnet war, die ich als zusätzliche therapeutische Methode für sehr wichtig halte. Tatsächlich erhielt ich bei einiger Vorsicht und Mühe bei Asthmakranken stets analysierbare Spirometerbilder, die den Sauerstoffverbrauch in den Geweben und damit die assimilatorischen und dissimilatorischen Zellvorgänge jeweils richtig zur Darstellung bringen.

Auffallend ist nur, daß bei der Großzahl der 33 Fälle (streng genommen waren nur 3 Ausnahmen) die oftmals beträchtliche Erhöhung des Spirometerwertes sympathicotrope Grundumsatzverhältnisse anzeigt, was hier also nahezu zur Regel gehört. Die Frage, ob danach diese sozusagen thyreotoxische Form des A. br. wirklich so häufig anzutreffen ist, wie es hier den Anschein hat, oder inwieweit eine Abtrennung von pathogenetisch andersartigen Formen überhaupt möglich ist, lasse ich vorderhand noch offen, bin aber geneigt, die Fälle mit exquisit hohem Grundumsatz als thyreotoxisches Asthma aufzufassen.

Schon *Curschmann*, *Eppinger* und *Falta* ist das Zusammentreffen von Hyperthyreodismus mit A. br. aufgefallen. Bei meinen 33 diesbezüglich überprüften Fällen stellte ich bei 30 erhöhte und darunter auch sehr hohe Grundumsatzwerte fest. Ich denke dabei an Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennierenrinde, wie sie im Tierexperiment in Abhängigkeit vom Sekretionsgrad ihrer glandotropen Hormone nachgewiesen wurden und wozu in der menschlichen Pathologie manche Analogie anzutreffen ist. Nach *J. Kracht* „haben experimentelle und klinische Befunde gezeigt, daß die Mehrausschüttung von einem der Tropine die Sekretion des anderen Hormons einschränken kann. Das Resultat ist eine funktionelle und morphologische Ruhestellung des Erfolgsorganes". Als klinisches Beispiel nennt dieser Autor den Morbus Basedow, bei dem *Rössle* und *F. Hoff* eine Atrophie der Nebennierenrinde nachgewiesen haben. Ferner zitiert er die Auffassung *Fredericksons*, wonach zwischen Thyreotoxikosen und Morbus Addison bzw. Addisonismen ein Syntropismus besteht. Dagegen wurde bei Morbus Cushing, als Beispiel eines Hypercortisonismus, klinisch häufig eine Unterfunktion der Schilddrüse mit erniedrigtem Grundumsatz und hohem Serum-Cholesterinwerten festgestellt (*Cushing*, *Heinbecker*). „Aus diesen

beiden Beispielen ist abzuleiten, daß thyreotrope Überfunktionszustände mit einer Einschränkung corticotroper Leistungen einhergehen und umgekehrt eine Rindenüberfunktion die Hemmung der thyreotropen Sekretion zur Folge haben kann."

So manchen lehrreichen Hinweis zur Aufklärung des pathogenetischen Geschehens auf Grund von innersekretorischen Korrelationsstörungen beim A. br. scheinen mir im Hinblick auf das Untersuchungsergebnis bei meinen 33 Fällen die eben erwähnten tierexperimentellen Ergebnisse von *J. Kracht* abzugeben. In diesem Zusammenhang verweise ich auf weitere wichtige Erfahrungen zu meinem Thema in der Weltliteratur (ausführlich zitiert bei *Kracht*), führe aber vor allem von den Versuchen *J. Krachts* an Ratten und Wildkaninchen folgende kurz an:

1. Durch Thioharnstoffverbindungen wird die Thyroxinsynthese gehemmt. Es folgt gegenregulatorisch Proliferation des Follikelepithels der Schilddrüse und gleichzeitig eine regressive Transformation der Nebennierenrinde. Dasselbe läßt sich nach Angaben in der Literatur durch Thyreoidektomie, Teilzerstörung der Schilddrüse sowie durch Thyreotropinzufuhr erreichen. *J. Kracht* schließt daraus, „daß die Stimulierung von Thyreotropin die Ausschüttung von ACTH herabsetzt. Für die Phasenwechsel beider Tropine ist es gleichgültig, ob die körpereigene Hypophyse sezerniert oder ob der Wirkstoff zugeführt wird".

2. Die thyreotrope Funktion der Hypophyse wird durch Jod und Thyroxin gehemmt. Es resultiert eine Ruheschilddrüse mit flachem Epithel und eingedicktem Kolloid und durch gleichzeitige Stimulierung der Nebennierenrinde eine progressive Transformation in derselben. Auf das gleiche Resultat stoßen wir bei Ratten nach Adrenalektomie, ACTH-Zufuhr sowie bei unspezifischen Belastungen *(Selye)*.

Nach *Selye*, *J. Kracht* u. a. sind es im allgemeinen unspezifische Belastungen, die eine ACTH-Mehrausschüttung und dadurch eine Blockade anderer glandotroper Hormone, also auch des thyreotropen Hormons verursachen. Umgekehrt macht eine reaktiv ausgelöste Thyreotropinhypersekretion einen Sekretionsstop für ACTH, dessen Produktion im Hypophysenvorderlappen dadurch aber unbeeinflußt bleibt. Es muß sich dabei um einen schilddrüsenspezifischen Belastungsreiz bei einem vegetativ labilen konstitutionell disponierten Individuum handeln. *J. Kracht* bringt als Beispiel die Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens. Es ist ein emotionelles Trauma, welches dabei als Stress lediglich das thyreotrope Hormon, niemals aber das corticotrope Hormon stimuliert. Dieser Stop kann durch einen andersartigen Reizimpuls auf die Hypophyse (beim Wildkaninchen z. B. mit Adrenalin, Histamin oder Formalin), der zu ACTH-Mehrausschüttung führt, aufgehoben werden. Das gleiche gelingt auch mit ACTH-Injektionen, vorausgesetzt, daß nicht eine funktionelle Unterwertigkeit der Nebennierenrinde vorliegt, was nach *Kracht* aber beim Kaninchen ebensowenig wie eine corticotrope Vorderlappeninsuffizienz vorkommt, aber nach *Selye* beim Menschen zu beobachten ist und zu dem Krankheitsbild führt, das von diesem Autor als Situationsthyreotoxikose bezeichnet wurde. So manches

von diesen und anderen tierexperimentellen Ergebnissen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, spricht dafür, daß die Thyreotropinsekretion offenbar unter Kontrolle eines übergeordneten neurohormonalen Wirkungsmechanismus steht und für auftretende Korrelationsstörungen vielfach ein stimulierender Einfluß hypothalamischer Zentren auf die Thyroxinausschüttung verantwortlich ist.

In dieser Weise produzieren und scheiden diese beiden neurohormonalen Mechanismen, das Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennierenrindensystem auf die verschiedensten unspezifischen Impulse und das Zwischenhirn-Hypophysen-Schilddrüsensystem im wesentlichen nur auf spezifische Belastungsreize, ihre Wirkstoffe ab und arbeiten damit unter physiologischen Verhältnissen streng synergistisch. Es scheint zum Wesen des A. br. zu gehören, daß dieser Synergismus gegebenenfalls dadurch gestört wird, daß unter dem vorherrschenden Einfluß nervaler und emotioneller Belastungsreize (Situationsthyreotoxikose *Selyes*) sowie anderer spezifisch thyreotroper Impulse eine reichliche Ausschüttung von thyreotropem Hormon und damit auch von Thyroxin stattfindet, was mehr oder weniger die ACTH- und Cortisonausschüttung blockiert und Funktionsminderung bis Atrophie der Nebennierenrinde bedeutet. Damit ist die funktionelle Unterwertigkeit der Nebennierenrinde gegeben, die nach der von mir vertretenen Ansicht in der Pathogenese des A. br. (als Adaptationskrankheit *Selyes*) eine bedeutsame Rolle spielt. Ist dies richtig, so kann es uns nicht wundern, daß wir in seinem Krankheitsbild Symptome des Hyperthyreodismus und auch anderer innersekretorischer Regulationsstörungen antreffen. Das ist dann sozusagen die thyreotoxische Form des A. br.

Außerdem müssen wir aber daran festhalten, daß es abgesehen davon ein A. br. gibt, bei dem die Nebennierenrindenfunktion primär da ist und eine häufig vererbte Anlage bildet, auf der sich der allergisch-hyperergische Reaktionszustand beim Eindringen oder endogenen Entstehen von Stoffen mit Allergencharakter entwickeln kann. Schon vom Gesichtspunkt beurteilt, daß eine Erbanlage bei Asthmatikern sehr oft anzutreffen ist, die, wie ich schon in früheren Arbeiten besprochen habe, vor allem in einer Nebennierenrindenasthenie zu suchen ist (Addisonismus), halte ich diese asthenische Form des A. br. für die weitaus häufigere. Daß sie als Stoffwechselsymptom gleichfalls einen erhöhten Grundumsatz führt, ist nicht zu verwundern. Wir werden dadurch nur erst recht darauf hingewiesen, daß die primäre Ursache zu diesem pathogenetischen Geschehen in der Nebennierenrindenschwäche verankert ist. Die normal funktionierende Hypophyse produziert und schüttet ihre Tropine in physiologischer Art aus. Das Thyreotropin stimuliert eine funktionstüchtige Schilddrüse, das ACTH trifft auf eine funktionsuntüchtige Nebennierenrinde. Damit ist der Synergismus zwischen Thyroxin und Cortison zuungunsten des letzteren gestört. Zu dieser Asthmaform zählen jedenfalls alle Fälle, die einen Erbgang speziell für A. br. und erweitert überhaupt für allergische Prozesse erkennen lassen, und dann das Kinderasthma. Eine weitere Abgrenzung ist vorderhand nicht möglich, da ohne weiteres einzusehen ist, daß ein thyreotoxisches, also nervös-zentral über das Zwischenhirn-Hypophysen-Schilddrüsensystem ausge-

löstes A. br. dann besonders leicht zustande kommen dürfte, wenn die Gegenregulation von seiten des Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennierenrindensystems von Haus aus daniederliegt. Ich denke dabei immer noch an eine konstitutionelle (gegebenenfalls in seltenen Fällen, wie schon eingangs erwähnt konditionelle) Schwäche der Nebennierenrinde. Ich kann aber auch der im Schrifttum vorliegenden Ansicht nicht widersprechen, ohne anderseits dafür Beweise zu haben, daß eine zu geringe Stimulierung einer sonst funktionstüchtigen Nebennierenrinde von seiten des Zwischenhirns und der Hypophyse (also primäre Zwischenhirn-Hypophysenschwäche) möglich ist. Am häufigsten dürfte in der Pathogenese des A. br. eine Mischform zwischen einer asthenischen und einer thyreotoxischen Kausa anzutreffen sein.

In diesem Zusammenhang will ich auch kurz erwähnen, daß ich dem Zusammentreffen von erhöhten Grundumsatzwerten, gewöhnlich verbunden mit geringen Schilddrüsenhyperplasien, auch bei anderen Addisonismen, so bei vegetativen Erschöpfungszuständen mit niedrigem Blutdruck als führendes Symptom begegnet bin. Ich kenne eine Familie, in der die Großmutter und ihr Sohn A. br. haben. Bei diesem heute 45jährigen Sohn handelt es sich um ein Bodenstoffasthma. Außerhalb der Anfälle, die in letzter Zeit selten sind, bietet er das Bild eines hochgradigen vegetativen Erschöpfungszustandes. Im Blutbild besteht eine geringe Eosinophilie (420 Zellen), die Ruhe-17-Ketosteroidurie zeigt einen Unterwert von 10,76 mg. Der Grundumsatz ist erhöht (+ 23%). Deutliche Schilddrüsenhyperplasie. Blutdruck um 100 RR. Bei seiner heute 21jährigen Tochter liegt dieselbe vegetative Schwäche bei geringer Bluteosinophilie (430), erhöhtem Grundumsatz (+ 48%) und niedrigem Blutdruck (95 RR) vor. Die 17-Ketosteroidurie ergab einen normalen Ruhewert von 12,37 mg. Zu einem A. br. ist es nicht gekommen. Ihr 19jähriger Bruder soll asthmaleidend sein.

Ich stelle schließlich fest, daß unter der Wirkung von Cortison- und ACTH-Gaben der erhöhte Grundumsatz bei A. br. nicht nur zurückgeht, sondern sich bei ganz erfolgreicher Therapie häufig (nicht immer) normalisiert. Das Jod, das, wie oben besprochen, die Schilddrüse im Tierversuch in Ruhezustand versetzt, womit dann gleichzeitig eine Hemmung der Thyreotropinausschüttung aus der Hypophyse und dadurch ein Übergewicht für das ACTH sowie eine Stimulierung der Nebennierenrinde mit Mehrausscheidung von Cortison Platz greift, ist schon seit langem zur Behandlung des A. br. in Verwendung. So empfiehlt *Klewitz* folgende, mir speziell bei Fällen von spastischer Bronchitis mit Emphysem, aber auch sonst bei A. br. willkommene Medikation: Rp. Ammon. jodat. 6,0, Liquor ammon. anisat. 4,5, Ephedrini 0,4, Tinct. op. benz. 5,0, Succ. liquirit. 10,0, Aqua dest. ad 200,0, MDS dreimal täglich 1 Eßlöffel. Zur Behebung von Kaliummangelerscheinungen im Verlauf von protrahierten Cortisonkuren bei A. br. gibt *R. A. Krenn* 2 g Jodkalium und mehr täglich (sonst Kaliumchlorid). Außerdem ist in etlichen, bei A. br. empfohlenen Kombinationspräparaten Jod enthalten.

Umgekehrt habe ich bei Asthmatikern mit sehr hohen Grundumsatzwerten, die zur Erreichung eines therapeutischen Erfolges besonders hohe

Cortison- und ACTH-Dosen brauchen, die Thyroxinsynthese mit Thiomidil abgeschwächt. Der Versuch war jedesmal von einer deutlichen Verschlechterung des Asthmazustandes begleitet, so daß ich mich seither nicht mehr getraue, Thyreostatica bei Asthma zu verordnen.

Zum Problem Blutdruck bei Asthmakranken will ich mich kurz äußern. Es interessieren nur die allerdings häufigen Fälle, bei denen ein zunächst erhöhter Blutdruck im Verlauf einer erfolgreichen Behandlung (auch mit Cortison) manchmal rasch, oftmals aber auch verzögert abklingt. Darüber sind Nachprüfungen im Gange.

Zur allergisch-hyperergischen Reaktionsbereitschaft ist auch ein gut funktionierender Retikuloendothelstoffwechselapparat erforderlich, der sich dabei in Überfunktion befindet. Meine Mitarbeiter *Hammerl* und *Millesi* haben gezeigt, daß es bei anaphylaxieempfindlichen Tieren gelingt, durch intrakardiale Thorotrastinjektionen den Ausbruch eines vorbereiteten anaphylaktischen Schocks zu verhindern. Danach ist daran zu denken, daß es auch beim Asthmatiker möglich ist, den einmal bleibend in Gang gekommenen allergischen Mechanismus an der wichtigsten Stelle der Antikörperbildung und -bindung im Retikuloendothel durch geeignete Speichersubstanzen zu unterbrechen. Das Thorotrast, das sehr lange liegen bleibt, ist beim Menschen nicht das geeignete Präparat. Mit meinen Mitarbeitern habe ich mich dahin geeinigt, daß Radiogold, das viel rascher ausgeschieden wird und im Tierkörper denselben Effekt anhaltend über Monate hinterläßt, beim Asthmatiker in erster Linie erprobt werden soll.

Ich gebe zu, daß die Deutung der Zusammenhänge der beim A. br. zweifelsohne vorliegenden innersekretorischen Regulationsstörungen und der nervalen Fehlsteuerung (wie auch sonst) überaus schwierig ist. Trotzdem habe ich eine Analyse kasuistisch gewonnener Daten in der Symptomenanordnung bei Asthmatikern im Vergleich mit den Ergebnissen des Tierversuches sowie der Resultate des darauf eingestellten therapeutischen Experimentes versucht. Wenn nicht mehr, so glaube ich damit eine anregende Arbeitshypothese zur Ergänzung unserer Vorstellung über Pathogenese und Therapie des A. br. vorgelegt zu haben. So ist es vor allem nötig, die Grundumsatzverhältnisse eingehend zu überprüfen und zu ergänzen. Unbedingt ist die Bestimmung der dynamischen Eiweißwirkung nachzuholen, mit der wir die Reservekräfte des Zwischenhirns mobilisieren, damit Einblick in seine Funktionstüchtigkeit bekommen und aus ungenügenden Ausschlägen auf eine mehr oder weniger starke Zwischenhirnschädigung zu schließen vermögen (*R. Exner* u. a.). Diese Prüfung ist bei Addisonismen und Hyperthyreosen besonders wichtig. Wir lesen hiezu bei *R. Exner:* „Es ist daher gerade bei der spirometrischen Analyse von Schilddrüsenerkrankungen die Untersuchung auf eiweißdynamische Wirkung von großer diagnostischer Bedeutung und zur Vervollständigung der spirometrischen Analyse unbedingt notwendig." Nach diesem Autor „zeigt der Morbus Basedow regelmäßig Eiweißreaktionen von additiver Form", während bei den Hyperthyreosen die Eiweißreaktion fehlt (ein seit langem bekanntes diagnostisches Kriterium). Schließlich haben wir mit dem Radio-

jodtest die Möglichkeit, uns über den Funktionszustand der Schilddrüse näher zu orientieren, die sich klinisch nur bei einem Teil der Asthmakranken als hyperplastisch befunden läßt.

Rückblick

Das A. br. haben wir zu den Allergosen und damit zu einer Gruppe von im klinischen Bild sehr verschiedenen, durch die gemeinsame Pathogenese aber zusammengehörigen Prozessen, die wir heute unter dem Namen „kollagene Erkrankungen" kennen, zu rechnen. Es handelt sich um Veränderungen am Mesenchym, das mit allen seinen Anteilen (darunter ganz besonders dem Retikuloendothel, das sich in Überfunktion befindet) beteiligt ist. So können die verschiedenen Organsysteme befallen sein. Beim A. br. steht im Vordergrund die allergische Entzündung der Bronchialschleimhaut. Das Bindeglied bei diesen Erkrankungsprozessen ist und bleibt also die Allergie. Produkte davon sind unter anderem im Blut: Das Kollagen, das aus der Zerstörung des Kollagen-Polysaccharid-Komplexes kommt und die Gammaglobuline (= Immunoglobuline = zirkulierende Antikörper).

In der Symptomatologie des A. br. fallen Krankheitszeichen auf, die eine Funktionsschwäche der Nebennierenrinde anzeigen (Bluteosinophilie, verminderte 17-Ketosteroidurie), denen damit auch pathogenetische Bedeutung zukommt.

Diese Nebennierenrindenschwäche stellt vielfach eine Erbanlage vor und ist der Grund, weshalb das als allgemeiner Abwehrmechanismus bekannte Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennierenrindensystem nicht belastungsfähig ist. Zu seinen Aufgaben gehört es auch, durch Ausschüttung von genügenden Mengen Cortison aus der Nebennierenrinde die Antikörperbildung und Antikörperzellenbildung auf ein von außen in den Organismus eindringendes oder endogen entstandenes Allergen in zweckentsprechenden Schranken zu halten. Ein Stress, der zu diesem Zweck von Zwischenhirn und Hypophyse auf eine insuffiziente Nebennierenrinde ausgeübt wird, muß mehr oder weniger versagen. Die Zellen (beim A. br. vor allem in der Bronchialschleimhaut) werden mit Antikörpern beladen und kommt nun das Allergen neuerdings in die Lunge, sei es auf dem Blutweg oder vor allem durch Einatmen (es handelt sich dabei hauptsächlich um Inhalationsallergene = aerogene Allergene), so trifft hier das Allergen mit den zellgebundenen Antikörpern zusammen, was einen chemischen Vorgang in Form einer Antigen-Antikörperreaktion und eine allergische Entzündung in der Bronchialschleimhaut mit allen ihren Folgen, zunächst eine Bronchialstenose (= Asthmaanfall), bewirkt.

Von diesem Gesichtspunkt betrachtet ist das A. br. eine Adaptationskrankheit im Sinne der Lehre *Selyes*. Zu seiner Behandlung können wir neurotrop wirkende Mittel und Methoden (also Sympathicomymetica oder Vagolytica und hieher zu rechnen ist jedenfalls auch die Psychotherapie) zur Anwendung bringen oder wir haben uns zu bemühen, ein als schädlich erkanntes Allergen von den Kranken fernzuhalten. Schließlich ist es möglich, mit Cortison und ACTH eine Substitutionstherapie zu betreiben. Diese verfolgt zunächst den Zweck, den Organismus mit genügend Cortison auf-

zufüllen und dadurch die Antikörper von den Zellen zu verdrängen. Ich beginne gewöhnlich mit einer etwa 10tägigen Cortisoninjektionskur und gehe dann auf Tabletten über. Der damit immer zu erreichende Erfolg hält aber nur so lange an, als noch genügend Cortison im Körper ist. Das ist gewöhnlich einige Wochen bis Monate. Hat sich die Nebenniere dabei erholt, so dauert es länger. Gegebenenfalls bleiben die Kranken auch jahrelang frei von Asthma. Gewöhnlich ist es aber vorteilhaft, die Kur in Form von langsam abbauenden Dosen zu protrahieren und schließlich, wenn möglich, durch Monate, ja selbst Jahre bei kleinen Erhaltungsdosen zu bleiben.

Schädliche Folgen einer solchen sich auf Monate und Jahre erstreckenden Cortisonkur wurden nicht beobachtet. Der große Vorteil ist, daß der Kranke ganz oder fast ganz beschwerdenfrei und vor allem arbeitsfähig bleibt.

Es steht nichts im Wege, eine solche chronische Hormonkur mit neurotropen Mitteln zu kombinieren. Ich sah im Gegenteil, daß die modernen, neurotrop wirkenden Kombinationspräparate, wenn sich ihre Wirksamkeit schon als erschöpft gezeigt hat, unter Cortisongrundlage erfolgreich werden.

Ein überraschender Befund ist der erhöhte bis stark erhöhte Grundumsatzwert bei der überwiegenden Mehrzahl meiner Asthmakranken. Das deckt sich vielfach mit den Ergebnissen des Tierexperimentes und sagt aus, daß ein spezifischer Impuls, der im Zwischenhirn-Hypophysen-Schilddrüsensystem zum Ablauf kommt, die Abscheidung von Thyreotropin und Thyroxin vermehrt, dadurch aber die ACTH- und Cortisonausscheidung mehr oder weniger blockiert. Die Minderleistung der Nebennierenrinde, die in der Pathogenese des A. br. eine so bedeutsame Rolle spielt, ist damit gegeben. Dieser Effekt muß bei Fällen von vererbter Minderwertigkeit des Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennierenrindensystems (speziell der Nebennierenrinde) um so größer ausfallen. Wir haben demnach zwischen einer thyreotoxischen und asthenischen sowie thyreotoxisch-asthenischen Form des A. br. zu unterscheiden. Letztere beiden Arten stellen jedenfalls das häufigste Geschehen vor.

Durch diesen beim A. br. so abwegig gestalteten humoralen Teil des Vegetativums (Physikochemismus unseres Lebensvorganges), der vornehmlich von der geänderten Funktion der Inkretdrüsen veranlaßt wird, wird auch die Funktion des vegetativen Nervensystems in Unordnung gebracht (nervöse Fehlsteuerung). All dies kommt in den Atmungskurven in sympathicotropen Grundumsatzverhältnissen zum Ausdruck.

Asthmakranke mit stark erhöhtem Grundumsatz brauchen zur Erreichung eines therapeutischen Erfolges besonders hohe Cortison- und ACTH-Dosen. Bei erfolgreicher Behandlung (auch mit neurotropen Mitteln usw.) normalisiert sich bei vielen Fällen der Grundumsatz.

Mit Jod, das in der Behandlung des A. br. seit jeher eine Rolle spielt, versetzen wir die Schilddrüse in Ruhezustand. Die Thyreotropinausschüttung aus der Hypophyse wird gehemmt, das Hypophysen-Nebennierenrindensystem befreit und der Synergismus zwischen den beiden Mechanis-

men läßt sich wieder erreichen. Dagegen haben Thyreostaten in einigen Fällen den Asthmazustand verschlechtert.

Trifft einen in chronischer Cortisonbehandlung befindlichen Asthmatiker (auch Polyarthritiker u. a.) ein heftiger Stress, wie z. B. durch eine Operation, einen schweren Unfall oder eine Infektion usw., so kann es dadurch zu einer lebensbedrohlichen Nebennierenatrophie kommen. Wir müssen in diesem Fall, um die Gefahr abzuwenden, die Cortisondosen erhöhen. Der Kranke muß auf eine notwendig gewordene Operation durch Verabreichung hoher Cortisondosen vorbereitet und diese müssen noch einige Zeit darüber hinaus weiter gegeben werden.

Die Schwierigkeiten, die einer Hormonkur trotz ihrer zweifellosen Erfolge heute noch vielfach im Wege stehen, sind mannigfacher Art. Vor allem ist hier der hohe Preis der Medikamente störend.

Bei A. br. mit bekannten Allergenen gelingt es, Heilung dadurch zu erreichen, daß man diese aus der Umgebung der Kranken wegbringt. Das ist aber nicht immer möglich, z. B. nicht bei nutritivem A. br., wenn ein wichtiges Lebensmittel wie z. B. Mehl das Allergen abgibt. Allergen-Hauttestungen haben eine praktische Bedeutung und sollten nicht unterlassen werden.

Bodenstoffasthma findet bei uns vor allem in den bodenstofffreien Gebieten des Hochgebirges (über 1500 m Seehöhe) Stillstand und bei genügend langem Aufenthalt auch Heilung. Das ist speziell für das Asthma im Kindesalter von Bedeutung. Außerdem sind für die Auswahl solcher Asthmahöhenkurorte Gegenden zu bestimmen, die auch klimatisch und meteorologisch günstige Verhältnisse bieten. Der Asthmatiker ist auf hohen Feuchtigkeitsgehalt der Luft, auf Föhn, Kaltwettereinbrüche usw. äußerst empfindlich.

Modern ausgebaute Asthmakurorte, wie bei uns Gleichenberg, Ischl, in Deutschland Reichenhall u. a., sind jedem Asthmatiker zu empfehlen, vorausgesetzt, daß er dort nicht erst recht anfällig wird, weil es sich herausstellt, daß dort das ihm schädliche Bodenallergen vorhanden ist.

Es gibt Fälle von Emphysem mit chronischer Bronchitis, die sich als Formes frustes von A. br. unter anderem dadurch zu erkennen geben, daß im Thorn-Test der vorher normale Wert der Bluteosinophilen bedeutend ansteigt, während die 17-Ketosteroidurie abnimmt. Durch diese verkehrte Reaktion wird sozusagen ein bisher okkulter Zustand manifest. Solche Fälle von Emphysem sind auch sonst leicht als allergisch entstanden zu klassifizieren, wenn sie sich aus einem vorausgehenden klassischen A. br. entwickelt haben und damit einen Restzustand vorstellen. Es kann sich ein Emphysem aber auch bei geringer, jedoch vieljähriger allergischer Bronchialstenose ohne schwere Asthmaanfälle gleichsam schleichend entwickeln. Solche Restzustände bleiben auch manchmal nach lang dauernder Cortisonbehandlung bei schwerem A. br. zurück und zeigen dasselbe Bild im Thorn-Test.

Bei allen Asthmabehandlungsmethoden kommt es zur Erreichung eines Erfolges darauf an, das Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennierenrindensystem zu schonen, vor allem Anfälle zu vermeiden, durch die es immer

wieder von Cortison ausgeschöpft wird, kurz, ihm die Möglichkeit zur Erholung und zur Aufladung seines Cortisonvorrates zu schaffen. So stelle ich mir auch den Vorgang bei Spontanheilungen vor. Ob dies nun mit neurotropen Medikamenten, mit Cortison und ACTH, mit dauerndem Fernhalten des Allergens (also z. B. Aufenthalt in allergenfreien Gegenden) usw. gelingt, ist gleich. Jedenfalls finde ich nach chronischen Cortison- und ACTH-Kuren eine große Anzahl meiner Kranken nicht nur von der Lunge erscheinungsfrei, sondern sie haben auch keine Eosinophilie im Blut mehr und ihre 17-Ketosteroidurie zeigt normale Ruhe- und Thorn-Testwerte. Ihre Nebennierenrindenreserve scheint hinreichend aufgefüllt.

Wir betreiben mit Cortison eine Substitutionstherapie. Mit ACTH und ebenso mit den unspezifischen Desensibilisierungsverfahren, wie z. B. künstlichen Fieberstößen, erreichen wir bei A. br. nur dann einen therapeutischen Erfolg, wenn der dadurch erzeugte Stress genügend Cortison aus der Nebenniere zur Ausschüttung bringt. Hat die Schwäche der Nebenniere aber einen Grad erreicht, wo nur mehr wenig Cortison da ist, dann versagt die Methode. Das ist z. B. im schweren Status asthmaticus der Fall, wo alles mit Ausnahme von Cortison, das unter allen Umständen immer wirksam ist, erfolglos bleibt. Bei Emphysem mit spastischer Bronchitis reichen die vorhandenen Cortisonmengen gerade noch aus, um einen halbwegs erträglichen Zustand zu ermöglichen. Wir können durch einen artifiziellen ACTH-Stress (wie z. B. beim Thorn-Test) oder sonstigen groben Stress hier Unordnung schaffen.

Damit der Asthmatiker die zu seiner Behandlung nötigen Forderungen befolgt und einzuhalten vermag, muß er unter ständiger ärztlicher Beratung und Beobachtung sein. Das ist bei der Masse der Asthmakranken (die Allergosen und darunter auch das A. br. haben in den letzten Jahrzehnten um ein Vielfaches zugenommen) nicht anders möglich, als durch eine öffentliche Befürsorgung unter Leitung der Gesundheitsämter. Um mich nicht unnütz zu wiederholen, verweise ich diesbezüglich auf meine vorausgehenden Mitteilungen.

Zusammenfassung

1. Im Krankheitsbild des A. br. fallen Symptome auf, die auf eine Funktionsschwäche der Nebennierenrinde (respektive des Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennierenrindensystems) schließen lassen. Dieser Nebennierenrindeninsuffizienz kommt damit auch in der Pathogenese des A. br. Bedeutung zu (Adaptationskrankheiten nach *Selye*).

2. Diese Minderwertigkeit kann eine konstitutionell verankerte und vererbbare Anlage der Nebennierenrinde vorstellen (asthenische Form des A. br.) oder sie kann durch eine abnorme Stärke der Gegenregulation (thyreotoxische Form des A. br.) zustande kommen. Der erhöhte Grundumsatz bei der Mehrzahl der Asthmakranken läßt eine Blockierung der ACTH- und Cortisonausschüttung durch das vermehrte Thyreotropin und Thyroxin vermuten (Zwischenhirn-Hypophysen-Schilddrüsensystem gegenüber Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennierenrindensystem).

3. Durch die Behinderung der Cortisonabscheidung erfolgt die Antikörperbildung und Antikörperzellbindung auf ein eindringendes Allergen mehr oder

weniger ungehemmt, was eine Absättigung der Körperzellen, speziell der Zellen des Retikuloendothels mit Antikörpern zur Folge hat, beim A. br. den Ablauf von Antigen-Antikörperreaktionen begünstigt und dadurch allergische Bronchitis und Bronchospasmus (kurz Bronchialstenose) mit allen ihren Folgen nach sich zieht.

4. Eine gut brauchbare Methode zur Prüfung der Funktionsstärke der Nebennierenrinde steht uns in dem Verfahren von *Thorn* (Thorn-Test) zur Verfügung. Der Thorn-Test zeigt bei allen Asthmatikern ungenügenden Ausfall im Sinne einer Nebennierenrindenschwäche. Bei einem Drittel der Fälle ergibt auch die 24stündige 17-Ketosteroidurie unterphysiologische Werte. Interessant sind speziell die Asthmafälle, bei denen sich im Thorn-Test die Nebennierenrindenschwäche sozusagen pervers in einem Anstieg der Eosinophilen im Blut und Abfall der 17-Ketosteroide im Harn, also gerade entgegengesetzt dem physiologischen Verhalten, zu erkennen gibt.

5. Mit Cortison und ACTH betreiben wir bei A. br. Substitutionstherapie, die richtig angeordnet in jedem Fall wirksam ist und die Atemnot wie überhaupt die bronchitischen Erscheinungen erledigt. Der günstige Zustand hält solange an, als noch ausreichend Cortison im Körper ist. Später kommt es bei Einwirkung der spezifischen Allergene zum Rückfall. Um dies zu verhindern, sollen Cortison und ACTH chronisch verordnet werden. Man kann dann über Monate und Jahre bei einer Erhaltungsdosis stehen bleiben. Das Ziel ist, die Nebennierenrinde so lange zu schonen, bis sie wieder erholt und genügend funktionstüchtig ist.

6. Eine Gefahr bedeutet bei dieser langdauernden Cortisoneinnahme das interimistische Auftreten von Infekten oder die Vornahme von operativen Eingriffen. Wir müssen in solchem Fall die Cortisondosen bedeutend erhöhen, um gegen eine dabei drohende akute Nebennierenrindenatrophie wirksam zu begegnen.

7. Von sonstigen therapeutischen Methoden stehen uns bei A. br. die neurotrop wirkenden Mittel zur Verfügung. Nervale und hormonale Verfahren ergänzen einander und können daher sehr vorteilhaft kombiniert werden.

8. Von Wichtigkeit ist, nach den schuldigen Allergenen zu fahnden, sie durch eingehende anamnestische Befragung und Hauttestung zu ermitteln, um sie gegebenenfalls von dem Kranken fernzuhalten. Das wichtigste Verfahren stellen in dieser Art langdauernde Höhenkuren (Aufenthalt in über 1500 m) vor, wenn es sich um Bodenallergenasthmatiker handelt. Das ist speziell beim Kinderasthma von großer praktischer Bedeutung. Unsere Aufmerksamkeit haben wir weiter der Möglichkeit zuzuwenden, daß ein bakterielles Asthma vorliegt. Die Sanierung von Herdinfekten (Tonsillen, Zähne, Nebenhöhlen usw.) ist vorzunehmen. Hieher gehört auch, daß das Allergen nicht selten im Bronchialbaum vorhandene Infektionserreger, z. B. Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken usw., abgeben. Hier ist die Methode der Wahl das Aerosolverfahren mit Antibiotika, vorsichtshalber unter Cortisonschutz. Cortison selbst zeitigt lokal auf die Bronchialschleimhaut, als Aerosol eingebracht, gleichfalls Erfolg. Am häufigsten ist der Asthmatiker auf Inhalationsallergene empfindlich, doch müssen wir auch daran denken, daß nutritive Allergene und endogene Autogewebsallergene verantwortlich sein können.

9. Den in weiten Kreisen vielfach gefürchteten, angeblich gefährlichen Komplikationen bei Cortisonanwendung bin ich bei meiner vorsichtig dosierten Methode nicht begegnet. So sah ich niemals Nierenschäden, nur vorübergehend Glykosurien und Ödembildungen sowie selten flüchtige psychotische Zustandsbilder, fast immer Heißhunger usw. Als Zeichen des Hypercortisonismus war speziell bei Frauen Akne zu beobachten. Der bei A. br. gewöhnlich zu beobachtende erhöhte Blutdruck geht auf Cortisonmedikation zurück.

Literatur

Aber, G. M. et al., Brit. Med. J. *1954,* 4852. — *Cushing, H.,* Arch. Int. Med. *51* (1933), 487. — *O'Donnel, M. W.,* et al., Arch. int. Med. (Am.) *1951,* 28. — *Exner, R.,* Lehrbuch der Spirometrischen Analytik und Diagnostik, W. Maudrich, Wien, II. Auflage, 1952. — *Fellinger, K.,* und *J. Schmid,* Klinik und Therapie des chronischen Gelenksrheumatismus. W. Maudrich, Wien 1954. — *Frazer, C. G.,* et al., J. A. M. A. *149* (1952), 1542. — *Frederickson, D. S.,* J. Clin. Endocrin. *11* (1951), 746. — *Heinbecker, P.,* Medizine *23* (1944), 225. — *Hench, P. S.,* Documenta rheumatologica geigy. November 1954, S. 5—34. Ann. intern. Med. *36* (1952), 1. Int. Rev. Vitam. Res. *23* (1952), 259. — *Holler, G.,* Acta neuroveget. Bd. X, H. 3 (1954). — *Holler, G.,* Mittlg. d. österr. Sanitätsverwaltung 55. Jahrg., 6. H. (1954). — *Holler, G.,* Med. Klin. *43* (1954), 1713—1716. — *Holler, G.,* Paracelsus. Fasc. 9, September 1954. — *Holler, G.,* und *G. Kollert,* Wien. klin. Wschr. 35/36 (1954). 673—679. — *Holler, G., G. Kollert, H. Hammerl* und *H. Millesi,* Paracelsus. Fasc. 11, November 1953. — *Holler, G., L. Kumer, G. Kollert* und *O. Köpf,* Wien. med. Wschr. 35/36 (1951), 660. — *Kern, R. A.,* Pennsylv. med. J. Dezember 1952. — *Kern, R. A.,* und *N. A. Wimberley,* Amer. J. med. Sci. Oktober 1953. — *Kracht, J.,* Verh. d. dtsch. Ges. inn. Med., Verlag J. F. Bergmann, München S. 110—114. — *Kracht, J.,* und *M. Spaethe,* Virchows Arch. *323* (1953), 174. — *Rössle, R.,* Verh. dtsch. Ges. Path. *17* (1914), 220. — *Schubert, R.,* Dtsch. med. Wschr. *79* (1954), 894. — *Selye, H.,* Stress. Acta, Inc. Med. publ. Montreal, Kanada *1950, 1951.* — *Thorn, G. W.,* und *D. Jenkins,* Schweiz. med. Wschr. *1952,* 27. — *Turiaf, J.* et al., Presse med. *1953,* 40. — *Ward, L. E., H. F. Polley, C. H. Slocumb* und *P. S. Hench,* J. amer. med. Assoc. *152* (1953), 2. — *Winter, C. A.* et al., Endocrinology (Am.) *1953,* 123.

Weitere Literatur bei: *P. S. Hench, G. Holler* und *J. Kracht.*

(Eingelangt im Mai 1955.)

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. *G. Holler,* Wien, VIII., Alserstraße 27.

Aus der II. Medizinischen Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung
(Vorstand: Prim. Dr. *O. Erlsbacher*)

Das Serumeisen unter Einwirkung ganglienblockierender Substanzen

Von

A. Popp und **E. Czermak**

Mit 3 Textabbildungen

Es ist eine anerkannte Tatsache, daß das Serumeisen im Rahmen vegetativer Steuerungen bestimmten, gesetzmäßigen Schwankungen unterworfen ist. So konnte *K. H. Schäfer* [1] zeigen, daß bei gewissen cerebralen Prozessen, wie Commotio cerebri oder Ventrikelblutung sowie bei diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen (Lumbalpunktion, Encephalographie und Bestrahlung des Stammhirnes) eine Senkung des Serumeisenspiegels eintritt. Denselben Effekt erzielte er durch Injektion einer 20% Aminophenazonlösung, einer Substanz, die am vegetativen Nervensystem ihre Wirkung entfaltet. Es war somit naheliegend, eine zentrale Regelung des Serumeisenspiegels anzunehmen, wobei jedoch nicht unbedingt an ein „Eisenzentrum" in anatomischem Sinne gedacht werden muß. Dieses cerebrale Areal ist topographisch kranial der Medulla oblongata zu lokalisieren, da derselbe Autor zeigen konnte, daß bei Katzen durch Dekapitation die Tagesrhythmuskurve ausgeschaltet werden kann. Trotzdem kann bei diesen Tieren durch Hyperthermie noch eine Hyposiderämie erzeugt werden, was für eine Reaktionsfähigkeit des RES trotz zentraler Ausschaltung spricht, wobei an die Mitwirkung niederer Zentren des sympathischen Systems zu denken wäre. Diese partielle Eigengesetzlichkeit nahm auch *Thedering* [2] wahr, der bei Einwirkung eines „stress", im speziellen Falle Leukerethin, im Rahmen der dadurch ausgelösten initialen Schockphase, der ergotropen Reaktionsphase und der Normalisierungsphase gesetzmäßige Schwankungen des Eisenspiegels fand, die nicht zur Gänze den Veränderungen der übrigen geprüften Faktoren (Temperatur, BZ, Leukozyten, Pulsfrequenz und RR) parallel verliefen, so daß von ihm ebenfalls eine von den übrigen Funktionen zum Teil unabhängige Ferroionensteuerung angenommen wurde. Um nun in diese komplizierten Verhältnisse des Eisenstoffwechsels, insbesondere des Regulationsmechanismus weiteren Einblick zu gewinnen, prüften wir sein Verhalten bei Anwendung sogenannter ganglienblockierender Substanzen.

Die Möglichkeit, vegetative Impulse in den Ganglien des vegetativen Nervensystems durch chemisch definierte Substanzen zu unterbinden, besteht für den Kliniker erst seit einigen Jahren. *Acheson* und *Moe* [8] hatten erstmalig 1945/46 mittels Tetraäthylammoniumbromid die Blockierung der ganglionären Synapsen in den sympathischen Ganglien durchgeführt. Von

dieser Möglichkeit wird heute in der Therapie weitgehend Gebrauch gemacht, besonders bei Erkrankung glattmuskulärer Organe. Eine Untersuchung über das Verhalten des Serumeisenspiegels bei Anwendung dieser Substanzen ist unseres Wissens bisher nicht erfolgt. Wir legen hiemit die Ergebnisse, die wir an einem Beobachtungsgut von 81 Patienten gewinnen konnten, vor.

Methodik

Untersucht wurden Patienten aller Altersklassen und beiderlei Geschlechts, die wegen verschiedener Erkrankungen an unserer Abteilung zur Aufnahme kamen. Es wurde darauf geachtet, daß die a priori bestehende Erkrankung bereits abgeklungen war, um eine Beeinflussung der Serumeisenwerte durch dieselbe zu vermeiden. Die Blutabnahmen und Injektion erfolgten am ruhenden, nüchternen Patienten. Nach Abnahme eines Anfangswertes wurde der jeweilige Ganglienblocker intravenös injiziert und die folgenden Blutabnahmen erfolgten nach 30, 60, 90 und 120 Minuten. Ruhekurven, die unter denselben Bedingungen abgenommen wurden, zeigten keine signifikanten Abweichungen vom Ausgangswert. Die Serumeisenbestimmung erfolgte nach der Methode nach *Heilmeyer* und *Plötner* unter Mitbestimmung eines Leerwertes. Zur Anwendung gelangten:

1. Scopolamin-N-butylbromid (*Buscopan*, Fa. Boehringer) welches nach experimentellen Untersuchungen von *H. Wick* [7] eine Wirkung vorwiegend auf die vagalen Ganglien ausübt. Die Dosis betrug 0,01 g intravenös.

2. N, N, NN-3'diäthyl-3-azo-pentylen-(1,5)-diammonium-dibromid (*Pendiomid*, Fa. Ciba). Es gehört zu der Gruppe der sogenannten amphoteren Blocker, d. h. es hemmt die synapsiale Übertragung sowohl in den vagalen, als auch in den sympathischen Ganglien [9]. Die Wirkungsrichtung ist von der jeweiligen vegetativen Ausgangslage abhängig. Die Dosis war 0,1 g intravenös.

3. Tetraäthylammoniumbromid (*Etambro*, Stickstoffwerke Linz), eine vorwiegend die sympathischen Synapsen blockierende Substanz. Dosis 0,1 g intravenös.

Ergebnisse

1. *Buscopan:* Bei normalen Ausgangswerten kam es entsprechend der vorwiegend vagalen Blockierung zu einem Abfall von im Mittel 46%. Erhöhte Werte konnten um durchschnittlich 39% (30 bis 45%) gesenkt werden, während bei erniedrigtem Ausgangswert oftmals Erhöhungen auf das Mehrfache des Anfangswertes erzielt werden konnten. In Abb. 1 finden wir je ein Beispiel, die diese Verhältnisse graphisch veranschaulichen.

2. *Etambro:* Bei normalen Ausgangswerten war ein unterschiedliches Verhalten zu bemerken. Neben Anstiegen bis zu 41% und Absinken bis 76% des Anfangswertes konnte man manchmal keine signifikante Veränderung nachweisen. Erniedrigte Werte wurden jedoch ausnahmslos erhöht, und zwar durchschnittlich um 64,3%. Erhöhte Ausgangswerte wurden um 46,2% (36 bis 51%) gesenkt. In Abb. 2 werden diese Verhältnisse dargestellt.

3. *Pendiomid:* Bei normalen Werten kam es in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu einer Senkung, im Durchschnitt um 46,5%. Erniedrigte Werte zeigten ebenfalls besonders starke Anstiege, durchschnittlich um 142%, während bei den erhöhten Werten durchschnittlich eine Erniedrigung von 39,2% erfolgte. Es wurde in einem Fall ein nur mäßiger weiterer Anstieg und in einem weiteren keine Veränderung beobachtet (Abb. 3).

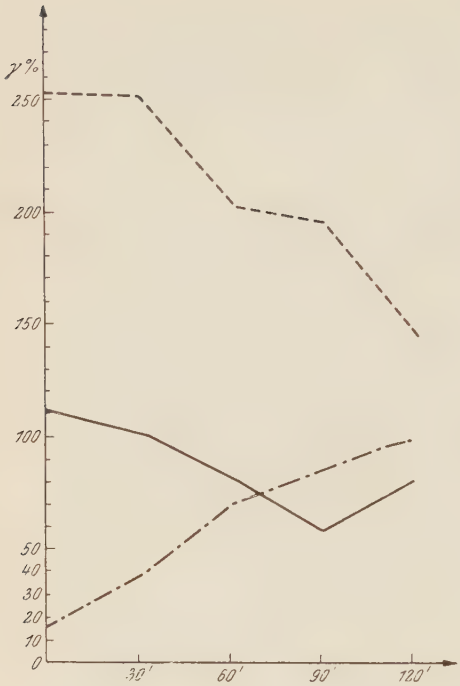


Abb. 1.

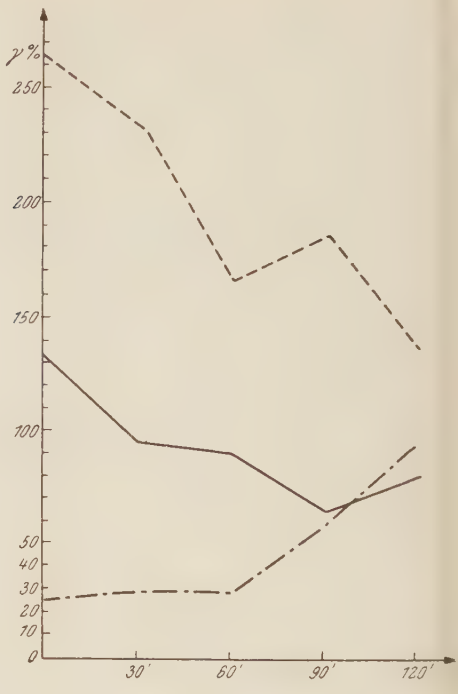


Abb. 3.

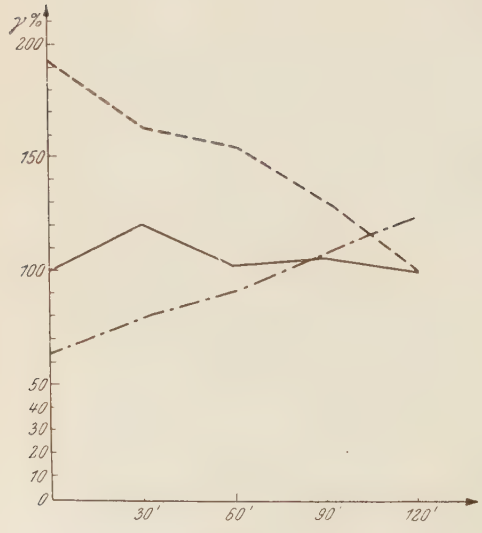


Abb. 2.

Abb. 1. Das Verhalten des Serumeisens bei Anwendung von Buscopan, ausgehend von verschiedenen Nüchternwerten. Es wird je ein Beispiel mit erhöhtem, normalem und erniedrigtem Ausgangswert angeführt.

Abb. 2. Die Veränderungen des Serumeisenspiegels nach Etambro. Ähnliches Verhalten der erhöhten und erniedrigten Ausgangswerte. Bei normalem Ausgangswert wurde ein Beispiel gewählt, wo es zu keinen signifikanten Änderungen kam (siehe Text).

Abb. 3. Dieselben Verhältnisse nach intravenöser Anwendung von Pendiomid.

Wegen der Kürze der Wirkungsdauer der angewandten Substanzen bei intravenöser Applikation und aus dem Bestreben, eine Verfälschung des Kurvenprofils durch die Tagesrhythmik auszuschalten, wurde von einem Verfolgen der weiteren Veränderungen des Serumeisenspiegels über die oben angegebene Zeit hinaus Abstand genommen. Als signifikante Änderungen bezeichneten wir nur Wertunterschiede über 30%, da dieser Wert von *Hemmeler* [6] als oberste Grenze der auch bei Normalen anzutreffenden Schwankungsbreite angegeben wurde. Die oftmals überraschend großen Wertunterschiede erklärten wir uns durch die bei Rekonvaleszenten anzutreffende größere Labilität des Serumeisenspiegels, wie dies bereits von *K. H. Schäfer* [1] betont wurde.

Gelegentlich kam es gegen Kurvenende, d. h. beim letzten Wert zu einer Annäherung an den Ausgangswert, was wir durch bereits eingetretenen Wirkungsverlust der applizierten Substanz erklären möchten, wobei es zum Wiederauftreten der anfangs bestehenden vegetativen Ausgangslage kommt. Gelegentlich kam es beim 30 Minutenwert zu einem paradoxen Verhalten. Auch *Vahlquist* [3] konnte bei Anwendung von Adrenalin nach einer anfänglichen Erhöhung erst eine andauernde Senkung des Serumeisens erzielen. Dieses paradoxe Verhalten war nicht in jedem Falle nachweisbar, was möglicherweise mit der Flüchtigkeit dieser Reaktion zusammenhängt.

Diskussion

Nach den vorliegenden Ergebnissen zeigt sich in der Mehrzahl der Fälle eine signifikante Änderung des Serumeisenspiegels nach Anwendung ganglienblockierender Substanzen. Dieselbe folgt im allgemeinen der *Wilder*schen Ausgangsregel, doch sind seltene Ausnahmen festzustellen. Besonders charakteristisch waren die großen Wertänderungen bei extrem niedrigen oder extrem hohen Ausgangswerten. Gleichgültig, ob die verwendeten Pharmaka durch die bisherigen klinischen Arbeiten als in ihrer Wirkung vorwiegend sympathische oder parasympathische Ganglioplega gegolten haben, haben sie bei unseren Versuchen jeweils zu jeweils gleichsinnigen Bewegungen, je nach Höhe des Serumeisenspiegels, geführt. Dies zeigt deutlich Tab. 1.

Tab. 1. *Übersichtliche Zusammenstellung aller geprüften Fälle und der dabei erzielten signifikanten Änderungen*

Name des Präparates	Erniedrigter Ausgangswert			Erhöhter Ausgangswert			Normaler Ausgangswert			Zahl
	Anst.	Abf.	unv.	Anst.	Abf.	unv.	Anst.	Abf.	unv.	
Buskopan	7	—	1	—	8	—	—	4	—	20
Etambro	9	—	—	2	7	—	1	1	2	22
Pendiomid	15	1	—	1	2	1	1	5	—	26
Ruhekurven										13
Summe										81

Von grundsätzlicher Bedeutung jedoch ist die Beobachtung, daß es durch Pharmaka gelang, in einer bestimmten Zahl von Fällen bei erniedrigtem Ausgangswert eine beträchtliche Erhöhung des Serumeisenspiegels zu erzielen. Diese Beobachtung läßt an die Möglichkeit des Bestehens einer vegetativen Hyposiderämie zum Unterschied von einer durch Gewebseisenmangel bedingten Hyposiderämie denken.

Die Speicherung des Eisens erfolgt bekanntlich im Parenchym von Leber und Milz sowie im Retikuloendothel. In ihm liegt es in Form von *Haemosiderin* und *Ferritin* vor, wobei nach *Granick* das Haemosiderin ein Kondensationsprodukt des Ferritin ist. Beide Speicherungsformen sind ein einheitliches System. Daneben wurde von *Greenberg* und *Wintrobe* [4] das Vorhandensein einer dritten Eisenreserve postuliert, welche den Eisenspeichern vorgeschaltet ist. Ihre Kapazität ist mit zirka 130 mg Eisen anzunehmen. Erst nach völligem Verbrauch dieses „labile iron pool" werden die eigentlichen Speicher herangezogen. Diese Annahme einer dritten Eisenreserve, die offenbar leichter Verschiebungen unterworfen werden kann, würde unsere Beobachtung rasch einsetzender Wertänderungen verständlich erscheinen lassen.

Es ergibt sich demnach aus unseren Beobachtungen die Möglichkeit einer Beeinflussung des Serumeisenspiegels durch pharmakologische Eingriffe an den Ganglien des autonomen Nervensystems. Damit scheint die Frage *Schäfers* nach dem Vorhandensein peripherer Regulationsmechanismen des Serumeisenspiegels positiv beantwortet zu sein.

Zusammenfassung

An einem Beobachtungsgut von 81 Patienten wird das Verhalten des Serumeisenspiegels bei Anwendung ganglienblockierender Substanzen geprüft. Die damit erzielten Veränderungen folgen der *Wilder*schen Ausgangsregel, wobei besonders die Serumeisenspiegelerhöhungen bei erniedrigtem Ausgangswert bemerkenswert sind. Die damit zusammenhängenden theoretischen Fragen werden kurz diskutiert.

Literatur

1. Schäfer, K. H., und *I. Boenecke*, Klin. Wschr. *27* (1949), 177. — 2. *Thedering, F. jr.*, und *G. Böwing*, Z. inn. Med. *8*, 22 (1953), 1028. — 3. *Vahlquist*, Acta paed. 28, Suppl. V, 1941. — 4. *Greenberg, G. K.*, und *M. M. Wintrobe*, J. biol. Chem. *165* (1946), 397. — 5. *Wilder, J.*, Klin. Wschr. *II* (1931), 1889. — 6. *Hemmeler, G.*, Acta neuroveget. *6* (1953), 347. — 7. *Wick, H.*, Arch. exper. Path. (D.) *213* (1951), 485. — 8. *Acheson, G. H.*, und *G. K. Moe*, J. Pharmacol. (Am.) *84* (1945), 189. — 9. *Bein, H. J.*, und *R. Meyer*, Experientia *6* (1950), 351.

Anschrift der Verfasser: Dr. *A. Popp* und Dr. *E. Czermak*, II. Medizinische Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien III., Boerhaavegasse 8.

Buchbesprechungen

Boss, Medard: Einführung in die Psychosomatische Medizin. (Sammlung Innere Medizin und ihre Grenzgebiete, Bd. VI.) Bern und Stuttgart: Med. Verlag Hans Huber, 1954. 224 S. u. 21 Abb. sfr./DM 19.80.

Das vorliegende Werk des Schweizer Psychotherapeuten *M. Boss* ist ein bedeutender Beitrag zu den Bemühungen um eine vertiefte Fundierung der psychosomatischen Medizin. Dabei stößt auch er sofort auf die Fragwürdigkeit des Terminus Psychosomatik, der ja einen Begriff bezeichnet, in welchem einfach der gegenständlichen Vorstellung des menschlichen Körpers eine „gegenständliche Seele" hinzugefügt wird — so, als ob damit der Mensch erfaßt wäre. Soweit das Werk sich also auf „die Psychosomatik" bezieht, ist es eine scharfe Kritik am kartesianischen Dualismus und am Positivismus, wie ihn der Verfasser besonders in der experimentierenden Psychosomatik amerikanischer Schulen findet; doch auch *S. Freuds* Unternehmen war nach Auffassung des Verfassers nichts anderes als ein „letzter großartiger Rettungsversuch des naturwissenschaftlich-technischen Weltbildes der Ärzte". So scharf (und oft subjektiv) *Boss* auch kritisiert, so geht es ihm doch nicht darum, festzustellen, daß die psychosomatische Medizin etwa ein Fehlschlag sei; sondern es geht ihm darum, von diesem ersten bedeutenden Versuch aus den Absprung zu gewinnen für eine neue Stufe der ärztlichen Erkenntnis und Kunst.

Soweit das Werk eine Einführung darstellt, führt es besonders in die allgemeinen Probleme einer medizinischen Anthropologie ein. *Boss* beruft sich in entscheidenden Punkten auf die Philosophie *Heideggers*. Und mancher Arzt wird sich fragen, ob dieser schwierige Umweg nötig ist. Doch es besteht das ernste Problem, wie eine wirklich fruchtbare Vorstellung vom Menschen zu gewinnen sei. Nicht die Diskussion einzelner, nach wie vor umstrittener psychosomatischer Gegenstände (Kreislauferkrankungen, Magersucht, Magen-Darmerkrankungen, Neigung zu Unfällen) ist an dem Buch wichtig, sondern die Gesamtkonzeption von einem *Leib*, der kein zwar belebtes, aber an sich chemisch-physikalisches Ding ist, sondern Träger des Menschenlebens: Nur in bezug auf die Welt, also nur im Umgang mit den Dingen und mit den Mitmenschen kann das menschliche Dasein zugänglich werden, der Sinn des Leibes erfaßt und schließlich „das Wesentliche aller Krankheiten" als eine „Beeinträchtigung und Bedrohung des menschlichen Daseins" dem ärztlichen Bemühen erschlossen werden. „Die Existenz des Menschen schließt das Mit-sein mit den anderen Menschen wesensmäßig mit ein ...". Dabei erschließen sich die Mitmenschen und die Dinge der Welt je nach dem Gestimmtsein, z. B. im Hunger, in der Angst, im Glück. „Den Leib des Menschen so ... zu verstehen ist mithin auch für Ärzte und Biologen alles andere als eine bloße ‚philosophische' Spielerei."

Gerade dieser Konzeption so zentrale Bedeutung zuzumessen und die Probleme der Psychosomatik so entschieden auf dieser Grundauffassung vom Menschen aufzubauen, ist ein besonderes Verdienst dieses Buches. *Boss* ist damit für die Medizin und Biologie in einer Reihe neben *Binswanger, Buytendijk, v. Gebsattel, Portmann, E. Strauss, v. Weizsäcker* u. a. zu sehen. Gerne hätte man in dem Buch, das mit ablehnender Kritik so wenig zurückhält, eine ausführlichere Stel-

lungnahme gerade gegenüber diesen Autoren gefunden, die sich für ähnliche Gedanken seit zwei, drei Jahrzehnten in wahrhaft bahnbrechender Weise einsetzen. Doch es findet sich z. B. nur ein einziges Zitat *v. Weizsäckers:* „Die Einführung des Subjekts" (S. 31). Und es kommt an dieser Stelle sogleich zu einer Entstellung des Subjektbegriffs, indem der Terminus „Subjekt-Ding" untergeschoben wird. Nach einer solchen Manipulation ist es freilich nicht mehr zu verwundern, wenn *Boss* bemerkt: „... Mit dem ‚Subjekt-Ding' ließ sich jetzt die Kausalkette des technischen Ätiologieschemas um eine weitere wirkende Ursache verlängern ..." Hätte der Verfasser auch nur annähernd richtig wiedergegeben, was bei *v. Weizsäcker* „Subjekt" ist, so hätte er seinem Apell an die Ärzte und Biologen einen recht kräftigen Nachdruck verleihen können.

Man muß sich fragen, ob die zitierten Autoren (etwa auch die französischen Phänomenologen) so zutreffend referiert sind, daß das Werk wirklich eine „Einführung" sein kann. Ein vielleicht nebensächliches Versehen, wie das auf Seite 141, wodurch eine falsche Literaturangabe *Dieter Wyss* um das Verdienst seines ausgezeichneten Übersichtsreferates über die Kreislaufforschung der angloamerikanischen *Psychosomatik* gebracht wird, läßt vermuten, daß es weniger um eine Einführung in die Psychosomatik, als vielmehr in die *Boss*'sche Gedankenwelt geht.

Boss entwickelt seine Gedanken in zwei wichtigen Schritten: Erstens ist der Leib nicht nur Instrument und Ausdrucksorgan, sondern die „Sphäre des Existierens selbst", die „leibhafte Modalität der jeweiligen Weltverhältnisse". Zweitens ist der Mensch „in unterschiedlichem Maße frei *von* den starren Gesetzen und Zwängen der anorganischen Dinge und von der festen Umweltgebundenheit der pflanzlichen und tierischen Lebewesen; in ebensolchem Maße aber auch frei *zu* eigener Verantwortlichkeit, zu eigenem Schuldig-sein-Können seiner Wesensbestimmung gegenüber". „Hat sich ein Mensch aber einmal der Freiheit begeben, allen seinen Möglichkeiten entsprechend weltoffen zu sein, so bleibt den ihm zugehörigen, aber an ihrem normgemäßen Austrag verhinderten Weltbezügen allerdings gar nichts mehr anderes übrig, als sich nunmehr ... im Bereich der eigenen Leiblichkeit vor allem auszutragen. Deshalb wird eine so verhaltene Lebensmelodie ... innerhalb der eigenen Leibsphäre *steckenbleiben*." Darin beruht Krankheit. In eindrucksvollen Krankengeschichten erörtert der Verfasser nun psychosomatische Einzelfragen. Praktisch geht *Boss* von jenen Lebensbezügen aus, die mit Hilfe psychoanalytischer Methoden zugänglich werden. Er kommt dabei zu Schlüssen wie den folgenden: In einer andernorts durchgeführten Hypnosebehandlung sei bei einer Kranken „die Verdeckung in einem so hohen Maße gelungen, daß nun der auf die Überfülle der Liebe gestimmten Lebensmelodie ... gar bloß mehr das Medium des in sich abgeschlossenen leiblichen Blutkreislaufes zur Verfügung stand ..." (Interpretation einer Herz-Kreislaufstörung).

Die „daseinsgemäße" Betrachtungsweise dringt in Bereiche vor, die als physiologische Vorgänge bisher nur mittels naturwissenschaftlicher Analysen interpretiert wurden: „... So stellte die Hypophyse dem existentiellen Weltverhältnis dieses Menschen entsprechend die Lieferung des follikelstimulierenden Hormons völlig ein. Die Ovarien schwiegen wieder oder wurden durch Bildung von Gegenhormonen überspielt, so daß die Kranke auf eine kindliche amenorrhoische Phase zurückfiel ...". Die Kühnheit solcher Formulierungen muß bewundert werden. Sie nachzuvollziehen fällt dem auf diesem Gebiete weniger Erfahrenen freilich schwer, denn er glaubt, gerade aus diesem Buch gelernt zu haben, daß es problematisch sei, sich auf die „naturwissenschaftlich-technische" Auffassung in der Medizin einfach zu verlassen. Deshalb wird er vielleicht zögern, nun — „in daseinsgemäßer Sicht" — solche Aussagen über die Hypophyse, Hormone,

Gegenhormone und Ovarien zu wagen. Er würde befürchten, gerade die Grundlagen der *Boss*'schen Auffassung mit solchen Aussagen sogleich wieder zu zerschlagen.

So liegt die außerordentliche Bereicherung, die das Werk gibt, nicht nur in den interessanten und wertvollen Mitteilungen des Verfassers über seine reiche psychotherapeutische und psychosomatische Erfahrung, sondern auch in der besonderen Anregung zu eigenem Nachdenken.

M. Schrenk (Freiburg i. Br.).

Hauswirth, Otto: Vegetative Konstitutionstherapie. Wien: Springer-Verlag, 1953. 298 S. u. 23 Textabb. Ganzl. S 138.—, DM 22.80, sfr. 23.40, $ 5.45, £ 1/19/—.

Der Verfasser versucht das gesamte Problem von Gesundheit und Krankheit von der Einstellung des vegetativen Nervensystems her zu lösen. Sympathico- und Vagotonus sind nach seiner Ansicht die eigentlichen Ursachen krankhafter Störungen. Um dieses zu beweisen, hat er eine ungeheure Menge von Schriften durchstudiert und alle Angaben zusammengetragen, die seiner Auffassung entsprechen. Folgende Sätze drücken die Anschauung des Verfassers aus. „Krankheit ist also die gestörte Funktion des vegetativen Nervensystems, die sich organisch auswirken kann, aber nicht muß." „Es gibt keine organischen Grundlagen solcher Krankheiten, sondern nur seelische Grundlagen organischer Krankheiten."

Zahlreiche beobachtete Krankheitsfälle werden aufgezählt, die sämtlich von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet werden. Bei einem Überblick über die Wirkungen von Heilmitteln aller Art werden diese auch hauptsächlich vom Gesichtspunkt ihrer Wirkungen auf das vegetative Nervensystem betrachtet. Unter der Betrachtung der Sulfonamide steht unter anderem zu lesen: „Es sind eben die verschiedenen Mittel nicht gegen spezielle Krankheiten, sondern gegen bestimmte Reaktionslagen zu verabreichen und man muß kausal individualisieren."

Vom Standpunkt der Konstellationspathologie erscheint es aber doch als etwas einseitig, wenn das gesamte Krankheitsgeschehen nur vom Vagus und Sympathicus aus gesehen wird, wobei die hormonalen Zusammenhänge und die Beeinflussung der vegetativen Nerven vom Endokrinium her nur ganz nebenbei erwähnt werden. Wenn man die Gedankengänge weiter verfolgt, würde es überhaupt nur konstitutionelle Krankheiten geben.

Bemerkenswert ist die riesige Literatur, die hier gesammelt wurde und die den hauptsächlichsten Wert des Buches darstellt. Gut sind auch Druck und Ausstattung.

E. Schliephake (Gießen)

Piekarski, G.: Lehrbuch der Parasitologie unter besonderer Berücksichtigung der Parasiten des Menschen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag, 1954. XII, 760 S. u. 411 zum Teil farbige Abb. Ganzl. DM 108.—.

Im ersten Augenblick mag vielleicht ein Lehrbuch der Parasitologie der neurovegetativen Forschungsrichtung fremdartig erscheinen, aber ich glaube gerade deshalb den richtigen Anknüpfungspunkt hiefür gefunden zu haben. Denn eben jener Wissenszweig der Mikrobiologie, nämlich die Parasitologie, die den Kliniker nur peripher tangiert, vielleicht auch deshalb, weil die Einzelarbeiten auf diesem Gebiet in der Weltliteratur in ihrer Vielzahl nicht mehr zu übersehen sind, wird hier in diesem großen Übersichtswerk von *Piekarski* erschlossen und stellt ein vorzügliches Nachschlagwerk auf diesem Gebiete dar. Die neuesten Erkenntnisse in dieser Richtung haben auch sicher dazu beigetragen, die Parasiten wieder mehr in den Vordergrund des Interesses des Arztes rücken zu lassen. Ich denke dabei nicht nur

an die unmittelbar durch Parasiten direkt hervorgerufenen Erkrankungen, sondern auch an die Rolle der Übertragung von Virus- und Rickettsieninfektionen, für die man ja in steigendem Maße Parasiten anschuldigen konnte. Aber auch die modernen insektiziden Mittel, wie z. B. DDT, welches zu charakteristischen Symptomen im Bereiche des Nervensystems führt und in gewisse Enzymsysteme hemmend eingreifen kann, Toleranz und Toxizität, sowie entstandene vererbbare Resistenz gegenüber diesen Präparaten stellen ausgesprochene neurovegetative Probleme dar, die zum Teil noch nicht völlig geklärt sind.

Es würde zu weit führen, die einzelnen Kapitel des vorzüglich illustrierten Buches aufzuzählen, aber es sind, abgesehen vom ersten allgemeinen Teil, im zweiten speziellen Teil sämtliche bekannte Protozoen, Würmer und Arthropoden und die durch sie bei Mensch und Tier hervorgerufenen Krankheiten angeführt. So wird im ersten Teil auf die allgemeine Bedeutung des Parasiten, des Wirtes und vor allem auf das Parasit-Wirt-Verhältnis, insbesondere in Hinblick auf humorale und zelluläre Reaktion als Ausdruck der Immunität und Allergie hingewiesen.

Der erste Abschnitt des speziellen Teiles umfaßt Flagellaten, Amöben, Piroplasmen, Sporozoen, Ciliaten und Spirochäten. Abgesehen von der bekannten zentralnervösen Schädigung bei Schlafkrankheit verweise ich auch auf das Kapitel von Toxoplasma gondii und Encephalitozoon, auf die Beteiligung des ZNS durch Malaria und auf die nur kurz gestreiften Spirochäten. Bei den einheimischen Würmern wird man auf die Gehirncysticercose der Bandwürmer aufmerksam gemacht, ebenso wird auf die Toxikologie der Trichinose genau eingegangen (Herabsetzung der Erregbarkeit der motorischen Endplatte, Muskelgifte mit curarinartiger Wirkung usw.). Die hohe Zahl der Ascaridenträger ($^1/_4$ der Erdbevölkerung nach *Stoll)* mit den so variablen Komplikationen (sei es toxischer oder allergischer Natur) unterstreicht die Wichtigkeit dieses Problems sowohl für den Kliniker als auch für den Hygieniker.

Das letzte Kapitel über „Arthropoden als Parasiten und Überträger von Krankheitserregern" weist darauf hin, daß ein Großteil der Erreger und auch der neurotropen Virus- und Rickettsienarten durch sie übertragen werden können. Auch das von manchen Zecken gebildete Neurotoxin kann zur zeckenbedingten Lähmung führen, ganz abgesehen von den lokalen und allgemeinen Reaktionen (z. B. Asthma durch Wanzenduft), die durch Kontakt, Stich oder Biß von Insekten bei Menschen entstehen können.

Es würde den Rahmen dieses kurzen Referates übersteigen, nähere, sicher wissenswerte Details noch anzuführen. Durch die wenigen hier angegebenen Beispiele soll jedoch der an neurovegetativen Problemen interessierte Arzt darauf hingewiesen werden, daß sich im Rahmen der Protozoenerkrankungen ein großes Betätigungsfeld eröffnet, das zu erforschen und auch zu studieren er mit Hilfe dieses schönen Werkes Gelegenheit hat. Die ausführliche Literaturangabe gibt ihm noch Gelegenheit, einzelne Kapitel eingehender zu behandeln. Durch die umfassende Darstellung hat *Piekarski* sicher ein für lange Zeit noch gültiges modernes Standardwerk geschaffen, das jedem Arzt in seiner Praxis und wissenschaftlichen Fortbildung ein sachlicher Berater sein kann.

H. Moritsch (Wien)

Raab, W.: Hormonal and Neurogenic Cardiovascular Disorders. (Endocrine and Neuroendocrine Factors in Pathogenesis and Treatment.) Baltimore: The William & Wilkins Company, 1953. 722 S. Ganzl. $ 15.—.

Es handelt sich bei diesem Buch um den Versuch, den Einfluß hormoneller und nervöser Komponenten auf das cardio-vasculäre System aufzuzeigen. Es wird damit die zentrale Stellung der adrenergischen Mediatstoffe im Wirkungsmechanismus

dieser Faktoren in den Blickpunkt des Interesses gerückt. So entstand basierend auf eigenen Arbeiten und einer achtunggebietenden Kenntnis der einschlägigen Weltliteratur eine Physiologie und Pathophysiologie des cardio-vasculären Systems, wie sie in einer solchen zusammenfassenden Schau und Zielsetzung bisher nicht vorhanden war. Aus einer Vielfalt klinischer und therapeutischer Erfahrungen, zusammen mit den in der Literatur sehr verstreuten experimentellen Grundlagen, führt uns der Verfasser die Wichtigkeit dieser Betrachtungsweise eindringlich vor Augen.

Das Buch gliedert sich in drei Teile, wovon der erste Teil den experimentellen Grundlagen gewidmet ist. Er behandelt die bisher bekannten physiologischen neurohormonellen Einflüsse der einzelnen endokrinen Drüsen auf das Gefäßsystem. Dabei entstand eine nach diesen Gesichtspunkten ausgerichtete Endokrinologie, die in ihrer Übersichtlichkeit und klarem Aufbau, dem Leser die theoretischen Grundlagen leicht verständlich macht. Der zweite auf dem ersten basierende Teil behandelt die Pathologie des hormonellen Systems. Beide Kapitel sind mit einer klaren tabellarischen Zusammenstellung abgeschlossen, die dem Leser einen raschen Überblick und dem Therapeuten eine wertvolle Orientierung ermöglichen.

Im dritten Teil werden die bereits bekannten und anzunehmenden hormonellen und neurogenen Ursachen und Angriffspunkte im Rahmen der Erkrankungen des cardio-vasculären Systems besprochen. Dabei ergeben sich völlig neue Einblicke in bisher unbefriedigt gelöste Probleme, die nicht nur theoretischen, sondern zum Teil bereits praktischen Wert besitzen. Manche dieser Probleme werden sicher auf diesem Wege einer Klärung zugeführt werden können. Die Probleme der adrenergischen Mediatstoffe interessieren heute den Morphologen, Pharmakologen und Kliniker gleicherweise. *Raabs* Buch schließt nicht nur eine schmerzlich empfundene Lücke, sondern baut auch eine Brücke für manche heute noch divergierenden Ansichten, wobei es zunächst gleichgültig ist, ob dieses oder jenes Problem zu subjektiv beleuchtet wurde. Die Verarbeitung einer so umfangreichen und zerstreuten Literatur im Sinne dieser Zielsetzung, muß als ganz besonderes Verdienst des Verfassers gewertet werden, um so mehr, als es ihm gelungen ist, die Probleme klar und übersichtlich zu gestalten. Seine Intentionen geben am besten seine eigenen Worte wieder: „It ist the purpose of this book to convince cardiologists and other physicians that neuroendocrine and endocrine influences play a fundamental and decisive part in the origin and therapeutic amenability of many cardiovascular disorders and that it is necessary to incorporate the stabished results and concepts of contemporary neuroendocrinology and endocrinology into everyday clinical thinking and acting. I feel strongly that the future of cardio-angiology in theory and practice will largely depend on a growing insight into this intimate relationships with neurohormonal and hormonal biochemical functions. This does not mean, however, that I have or want to evoke an undue confidence in the finality of all of the tentative detailed answers offered in this review to the multitude of problems under discussion. For all we know. Research is the systematic penetration toward new levels of ignorence."

G. Lassmann (Wien)

Kurzbericht

über das VI. Neurovegetative Symposion in Strasbourg vom 29. IX. — 1. X. 1955

Thema: *Régulations vasculaires périphériques*

Veranstalter:

Prof. Dr. *R. Fontaine* und Prof. Dr. *Ch. Kayser* (Strasbourg)

Tagungsort:

Institut de Physiologie de la Faculté de Médicine, Strasbourg, Hôpital Civil

29. IX. 1955. Vormittag. Präsidium: *C. Coronini* (Wien) und *A. Kappers* (Groningen)

R. Fontaine (Strasbourg) begrüßt alle Anwesenden im Namen der Universität und Stadt Strasbourg und eröffnet das VI. Neurovegetative Symposion. Er bedauert, daß *R. Leriche* infolge seiner angegriffenen Gesundheit der Veranstaltung fernbleiben muß und entbietet ihm, den er als einen großen Initiator und Verwirklicher der ungeheuren Fortschritte auf diesem neuen Sektor der Medizin schätzt, seine Verehrung.

C. Coronini (Wien) eröffnet die wissenschaftliche Sitzung und bittet den ersten Vortragenden zum Wort.

V. Jabonero (Oviedo): *„Die efferente Nervenversorgung der Blutgefäße."*

An Hand von zahlreichen und eindrucksvollen Photogrammen nach der eigenen Methode versilberter Schnitte wird gezeigt, daß sowohl bei Kapillaren, als auch bei kleinen Arterien und Venen kein Zusammenhang der nervösen Versorgung mit den Zellen dieser Gefäßwände besteht. Eine Verbindung dürfte vielmehr durch Freisetzung eines „Mediatstoffes" an der Oberfläche der plasmatischen Strukturen geschaffen werden, ein Vorgang, der als Neurosekretion bezeichnet wird. Die muskulären Arterien und Venen zeigen eine reichliche nervöse Begleitung. Das nervöse distale Syncitium bildet ein eng verflochtenes Netzwerk, breitet sich jedoch nur in der Adventitia dieser Gefäße aus, ohne die Grenze der Elastica externa lumenwärts zu überschreiten. Es wird deshalb der Schluß gezogen, daß die Gefäße durch eine plexiforme synaptische Formation auf Distanz beeinflußt werden. Das Erfolgsorgan ist das Gefäß, der nervöse Pol das distale Syncitium, dessen Plasma imstande ist Stoffe zu bilden und freizusetzen, die ihrerseits chemische Änderungen im perivasalen Interstitium hervorrufen und dadurch auf das Erfolgsorgan wirken.

Diskussion:

C. Coronini (Wien) weist auf die Wichtigkeit des Mediatstoffes hin, der die Reaktionen des adrenergen Prinzipes gibt. Sie deutet die für den Morphologen wichtige Frage an, welche Zellen es sind, die dieses adrenerge Prinzip aufnehmen, und welche es an das Erfolgsorgan zu bringen hätten.

U. S. v. Euler (Stockholm) bemerkt, daß die Transmitterstoffe in das Blut gelangen. Er ersucht *V. Jabonero*, eine schematische Zeichnung der funktionellen und anatomischen Verbindungen zwischen den postganglionären autonomen Strukturen, dem peripheren Netzwerk und den Endorganen zu entwerfen. Diesem Ersuchen kommt *V. Jabonero* nach.

W. Thies (München) bezieht sich in Erweiterung der Frage nach chemischen Mediatstoffen an Hand von Bildern auf die Untersuchungen an der Haut, die von ihm gemeinsam mit *Galente* mit Hilfe der histochemischen Darstellung der spezifischen Cholinesterase nach *Koelle* unternommen wurden. Dabei zeigte es sich, daß eine spezifische Cholinesterase (*Thies* faßt deren Vorkommen wie andere Autoren — z. B. *Dumont* — als Kriterium einer cholinergischen Innervation auf — Anm. d. Ref.) wohl um die ekkrinen Schweißdrüsen, im Bereich der Arrectores pilorum, innerhalb größerer markhaltiger Nervenstämme und im Bereich eines sensiblen Endapparates an einem Haarfollikel auftritt, jedoch sich für die Annahme einer cholinergischen Innervation der Gefäße (wie es physiologisch und pharmakologisch gefordert wird) kein hinreichender Anhaltspunkt findet. (Mengen an Cholinesterase vielleicht zu gering.)

F. Kiss (Budapest) wendet an Hand zahlreicher Zeichnungen gegen die Ausführungen *Jaboneros* ein, daß es ihm mit einer prolongierten Silberimprägnationsmethode *(Kiss)* gelungen sei, Nervenfasern in allen drei Gefäßschichten nachzuweisen. Daraus ergibt sich, daß eine chemische Überleitung (also ein Mediatstoff) wenn auch zusätzlich möglich, so absolut nicht zwingend sei. Viel begründeter erscheine es, in der Physiologie der Terminalgeflechte (Syncytien) ein Organ zu sehen, wo die efferenten und afferenten Fasern sowie die betreffenden Zellen miteinander in einem organisch-synthetischen Zusammenhang stehen.

M. Sanders (Miami): *„Antipoliomyelitic action of certain toxoids* *."

Basierend auf der Fähigkeit mancher neurotroper Toxine, auf die motorischen Ganglienzellen des Gehirns zu wirken, wurde in einem sechsjährigen Arbeitsprogramm vornehmlich das Schlangengift von Crotalus terrificus terrificus zur Behandlung von experimentell erzeugter Poliomyelitis anterior bei Macacus rhesus geprüft. Der erste Arbeitsgang war, dem Gift die Toxizität bei Erhaltenbleiben der neurotropen Eigenschaft auf chemischem Wege zu nehmen. Die sehr eindrucksvollen Ergebnisse des zweiten Arbeitsganges, wobei sogar Heilerfolge bei subkutaner Toxoidbehandlung fünf Tage post infectionem mit Stamm Brunhilde auftraten, wurden in einem ausgezeichneten Farbfilm demonstriert. Auf die bevorstehende Veröffentlichung weiterer Ergebnisse bei Behandlung von neurologischen Zuständen mit diesem Toxoid, wie multipler Sklerose und *M. Charcot-Marie-Tooth*, wird hingewiesen.

Diskussion:

D. Gross (Frankfurt/Main) teilt mit, daß nach Tonsillektomien häufig Poliomyelitis beobachtet wird. Dabei haben die Narben eine Funktion, da sich bei Anästhesie derselben die Chronaxie der Muskulatur des betreffenden Segmentes ändert; weiters kommt es von der Tonsillektomienarbe aus zu einem vasokonstriktorischen Reflex.

E. van Campenhout (Louvain): *„L'innervation des vaisseaux sanguins de l'intestin."*

Die nervöse Versorgung der Gefäße und der glatten Darmmuskulatur ist morphologisch nicht zu trennen. Bei den Arterien und Venen ist die Intima

* Erscheint als erweiterter Sonderabdruck in Anlehnung an die Vorweisung dieses Symposion und an die Veröffentlichung von *M. Sanders, B. A. Akin* and *M. G. Soret „The Role of Naja flava Toxoid and Toxin in Experimental Poliomyelitis"* in Acta Neurovegetativa Band VIII, Heft 3 (1954), 362—371.

nach allgemeiner Ansicht frei von Nerven. Lediglich *A. Weber* ist einer der wenigen, die eine sensible Versorgung der Intima beschreiben, jedoch sind fast alle Untersucher der Ansicht, daß außer an den großen Gefäßen, wie Aorta usw., dies nicht verallgemeinert werden kann. In der äußeren Adventitia und ihrer Grenze zu der Media befindet sich ein längs verlaufender Plexus mit rechtwinkelig abzweigenden Kollateralen zur parietalen glatten Muskulatur (Plexus adventitialis bzw. subadventitialis). Der nervöse Plexus der Media weist große Schwankungen in seiner Stärke auf, überschreitet aber nicht die Grenze zu den inneren Mediaschichten. Hinsichtlich der Kapillarversorgung bestehen größte Widersprüche zwischen den einzelnen Untersuchern. Die grundlegende Frage ist, ob freie sympathische Endigungen vorhanden sind, oder die plexiforme oder retikuläre Form vorliegt. Der Vortragende erwähnt das große Verdienst *Jaboneros*, eine weitgehende Klärung der verschiedenen Ansichten geschaffen zu haben. Er ist lediglich hinsichtlich der reinen plasmatischen Struktur mit *Jabonero* nicht eines Sinnes und möchte diese Form mit *Feyrter* und *Boeke* als eine ungenügende Imprägnierung bezeichnen. Abschließend wird noch die strittige Herkunft der interstitiellen Zelle als bindegewebiges oder nervöses Element diskutiert.

Diskussion:

F. Kiss (Budapest) zeigt an Hand einiger Abbildungen, daß die Blut- und Lymphgefäße von einem vegetativen Netzwerk umgeben sind und ihre Endverzweigungen in zellige Elemente eindringen. Er fordert die „neuro-vaso-collagene" Einheit, wodurch im Organismus kein einziges morphologisches Element ohne Innervation ist. Hinsichtlich der interstitiellen Zellen schließt sich *Kiss* den Auffassungen von *Lawrentjew* und *R. Y. Cajal* vollinhaltlich an.

V. Jabonero (Oviedo) bestätigt die Beobachtungen *E. v. Campenhouts* und weist in diesem Zusammenhang neuerlich auf seine Untersuchungen hin.

D. Gross (Frankfurt/Main): *„Über das Verhalten der Venen nach lokaler Gewebsschädigung und Anästhesie."*

Mittels eines Filmes wird belegt, daß am Kaninchenohr im Gegensatz zur Arterie, die nach Vereisung oder Anästhesie auf zentrale vasokonstriktorische Reize reaktionslos wird, die Vene eine Reaktionslosigkeit von der Peripherie weg aufweist. Zur Erklärung dieses Phänomens wird ein nervöser Zusammenhang zwischen Arterie und Vene über die Peripherie angenommen.

G. Lassmann (Wien): *„Histologische Veränderungen am vegetativen System der Haut nach Erfrierungen."*

Es werden die Befunde an Hautstanzen aus dem Fußrücken von fünf Patienten, die durchschnittlich vor zehn Jahren eine Zehenamputation wegen Erfrierung an derselben Extremität erlitten, und einer normalen Haut aus dem gleichen Bereich demonstriert. Neben einer Atrophie der Epidermis fand sich ein scholliger Zerfall des vegetativen Syncitiums, vor allem im Papillarkörper und in der Nachbarschaft der Gefäße. Ferner wurde eine eigentümliche Hyperplasie im Bereich der hier besonders gestalteten Präarteriolen des Papillarkörpers sichtbar, die mit den sensiblen Nerven auf das engste vergesellschaftet sind. Diese Gefäße verlaufen schlingenförmig im Papillarkörper, und scheinen dann in der Tiefe in meist nicht darstellbare Venen, nach Art einer primitiven arteriovenösen Anastomose, überzugehen. Das Pathologische in diesem Fall besteht in Schlingenhyperplasie dieser auch epitheloidzelligen Arteriolen, anderseits hypertrophiert der sensible Begleitnerv bis zu einer tastkörperchenartigen, subepithelialen, nervösen Schlingenbildung. Die Veränderungen bestehen also in einer, auf Grund des Wegfalls zügelnder sympathischer Nerven auftretenden, Hyperplasie der besonderen angiosensiblen Verbindung dieser Örtlichkeit.

Diskussion:

K. Wezler (Frankfurt/Main) betont, daß es sich hier offensichtlich um einen Überschußstoffwechsel handle.

S. Curri (Milano) hebt die Wichtigkeit des vegetativen Nervensystems für die Funktion der arteriovenösen Anastomosen hervor und verweist auf seinen kommenden Vortrag.

G. Niebauer (Wien) erwähnt, daß *Wiedmann* 1953 bei Acrodermatitis atrophicans (einer Krankheit, welche speziell zu Beginn ein dem Frostschaden ähnliches Bild zeigt) über histologisch nachweisbare Veränderungen in der vegetativen Versorgung der Gefäße der Cutis berichtet hat.

C. Coronini (Wien) weist noch besonders auf die von Lassmann demonstrierten beachtlichen Veränderungen hin.

29. IX. 1955. Nachmittag. Präsidium: *H. Spatz* (Gießen) und *E. van Campenhout* (Louvain)

H. Hermann (Erlangen): *„Über Regulationsphänomene am peripheren Nervensystem."*

Nach experimentell hervorgerufenen Nekrosen an der Haut der weißen Maus wurde der Regenerationsablauf der nervösen Substanz schrittweise untersucht. Der Ausgangspunkt der Regenerationserscheinungen ist in den intakten Nervengeflechten der Subcutis gelegen; das retikuläre Endgeflecht (Terminalretikulum) bildet sich stets im Anschluß an bereits neu differenziertes Nervengewebe in enger Verbindung mit dem übrigen Gewebe.

M. Mosinger (Coimbra): *„Pathologie vasculaire corrélative et système neuro-ergonal."*

1933 und 1936 wurde zusammen mit *Roussy* die Korrelationspathologie definiert und festgestellt, daß die pathologischen Beziehungen vom Neuroendocrinium abhängen. Das „neuroendocrine System" wurde 1942 zum „neuro-ergonalen" erweitert, mit Einbeziehung der gesamten biologisch wirksamen körpereigenen Substanzen (Ergone). Es ist nun von Wichtigkeit, daß auch das Gefäßsystem in diesen Komplex eingebaut wird, so daß von einem „neuro-ergono-vaskulären System" zu sprechen ist. Die Korrelations- (Integrations-) Pathologie umfaßt somit alle pathologischen Prozesse, die durch nervöse, ergonale und vasculäre Störungen hervorgerufen werden, wobei jeweils die Störung eines der Glieder dieses Systems die Gesamtheit desselben beeinflußt. Dieser Korrelationspathologie wird eine direkte Pathologie (mit physischer, chemischer und infektiöser Genese) entgegengestellt. Eine Reihe histophysiologischer und experimenteller Untersuchungen zu den Begriffen des neuroergonalen Systems und zur Korrelationspathologie werden angegeben. Eine Korrelationspathologie der Gefäße wird an Hand vaskulärer Syndrome aufgestellt und das beständige Ineinandergreifen der nervösen, neurohormonalen und spezifisch-hormonalen Komponenten in der Pathogenese dieser Syndrome betont.

G. Lazorthes (Toulouse): *„Étude critique des nerfs vasodilatateurs. Recherches sur le grand nerf pétreux superficiel et le prétendu système vasodilatateur cérébral."*

In einer früheren Arbeit wurde bereits auf die Schwierigkeiten hingewiesen, die seit den Versuchen *Claude Bernards* bestehen, das antagonistische System des Sympathicus-Parasympathicus, wie es für den Darm Gültigkeit hat, für die Funktion der Vasodilatation zu gebrauchen. Bei Annahme eines vasodilatatorischen Systems unterscheidet sich dieses gegenüber der Darminnervation. Für diese ist die doppelte Innervation, die die präviszeralen Ganglien passiert, er-

wiesen. Die „somatischen" Gefäße jedoch sind lediglich vom Sympathicus innerviert, die präviszeralen Ganglien hiefür nicht notwendig.

Die bisher beschriebenen vasodilatatorischen Systeme standen weder morphologisch, noch in ihrer physiologischen oder pathologischen Funktion, in einem wirklichen Antagonismus zu den Vasokonstriktoren. Bei Festhalten des Vortragenden an einem hypothetischen Vasodilatatorenzentrum wurden etliche vasodilatatorisch wirkende Nerven einer kritischen Betrachtung unterzogen, und zwar a) die vasodilatatorisch wirkenden Fasern der hinteren Wurzel und die der cerebrospinalen Nerven, b) im besonderen der N. petrosus superficialis major, die Gehirngefäßnerven, der N. erringens und die dilatatorisch wirksamen Fasern des Sympathicus. Bei allen diesen Untersuchungen konnte die Uneinheitlichkeit im Aufbau der gefäßerweiternden Innervationen, gegenüber dem einheitlichen System der Vasokonstriktoren erneut bewiesen werden. Daher ist es nicht unbedingt notwendig, an einem vasodilatatorischen System festzuhalten, da die Gefäßerweiterung auch durch zentral oder peripher ausgelöste Hemmungen des vasokonstriktorischen Systems erklärt werden kann.

Diskussion:

F. Kiss (Budapest): schließt sich hinsichtlich des Nichtvorhandenseins eines vasodilatatorischen Prinzipes dem Vortragenden vollinhaltlich an.

30. IX. 1955. Vormittag. Präsidium: *H. Hermann* (Lyon) und *A. Fleisch* (Lausanne)

A. Fleisch (Lausanne): *„La régulation de la circulation périphérique."*

Eine verstärkte Durchblutung arbeitender Organe bzw. reaktive Hyperämie sind seit langem bekannt, jedoch bereitet die Erkenntnis der Steuerungsfunktionen dieser physiologischen Vorgänge beträchtliche Schwierigkeiten. In Erweiterung der alten Auffassung, daß die durch z. B. Muskelarbeit gebildete Milchsäure zur Vasodilatation führt, wird dargelegt, daß alle Säuren, vor allem aber die Kohlensäure, dieser Funktion fähig ist, so daß man einfach von einer pH-Abhängigkeit sprechen kann. Außer den Säuren haben auch die Abbauprodukte des Eiweiß-, Fett-, und Kohlenhydratstoffwechsels den gleichen Effekt, ebenso auch Acetylcholin und besonders die bei Muskelbewegung gebildete Adenosintriphosphorsäure. Diese Stoffe entstehen im Gewebe und werden durch die Venen abtransportiert, so daß sie mit dem eigentlichen Erfolgsorgan (zuführende Arterie) überhaupt nicht in Berührung kommen. Es entstand deshalb das Konzept einer nutritiven Gewebssensibilität, d. h. das Gewebe (perivaskuläres? Anm. d. Ref.) besitzt eine spezielle, durch die oben erwähnten Substanzen erregbare, Empfindlichkeit, deren Impulse zu den kleinen und auch zu den großen zuführenden Arterien sowie zum Vasomotorenzentrum geleitet werden. Dieses stellt dann bei entsprechend starkem Impuls den Kreislauf um. Es ist also nicht notwendig, daß vasodilatatorisch wirksame Substanzen in das Blut diffundieren. (Acetylcholin gelangt unter normalen Umständen überhaupt nicht ins Blut.) Außer diesen dilatatorischen aszendierenden Reflexen besteht noch ein Mechanismus, der gleichzeitig die Kollateralgebiete in ihrer Blutdurchströmung antagonistisch regelt.

Es wird betont, daß außer dem nervösen System noch eine direkte chemische Beeinflussung des Vasomotorenzentrums besteht, und dies am Beispiel der CO_2-Spannung bei der Atmung und der Adrenalinausschüttung bei physischer Leistung und psychischer Erregung erläutert.

Diskussion:

V. Jabonero (Oviedo): Die Existenz sensibler Nervenfasern und -endigungen in mehr oder weniger direkter Beziehung zu den Gefäßwänden ist nicht anzuzweifeln, jedoch haben sie mit dem distalen nervösen Syncytium nichts zu tun.

G. Lazorthes (Toulouse) erkundigt sich bei *Fleisch*, ob der Begriff der „nutritiven Gewebssensibilität" lediglich die sich in der Folge einer Muskelarbeit entwickelnde Vasodilatation betrifft, oder ob sie auch diese beinhaltet, die nach einer Sekretion oder einer anderen Funktion auftritt. Weist auf die Versuche *Penfields* und Mitarbeiter hin, die zeigten, daß eine Vergrößerung der Funktion der Gehirnrinde ebenfalls zu einer verstärkten Zirkulation führt.

H. Hermann et *J. Cier* (Lyon): *L'hémodynamique périphérique de l'organisme soumis au froid.*"

An der durch Kälte geschädigten Haut tritt lokale periphere Gefäßverengung auf, der periodische Gefäßquerschnittsschwankungen folgen. Diese lokalen Gefäßveränderungen sind von ähnlichen in anderen Gefäßgebieten begleitet. Sie werden als Ausdruck eines Reflexes oder einer zentralen Thermoregulation aufgefaßt.

Diskussion:

J. Giaja (Belgrad) erwähnt, daß bei auf Kälte trainierten Personen durch diesen Reiz eine periphere Vasodilatation auftritt, während bei Menschen, die frösteln, sich eine Anämie des Gesichtes entwickelt. Diesem Adaptationsphänomen wäre auch Rechnung zu tragen.

K. Wezler (Frankfurt/Main): *„Das Strömungsgesetz des Blutkreislaufes und einige seiner praktischen Konsequenzen."*

Auf Grund eigener theoretischer Versuche ist es möglich, in das *Poiseuille*sche Strömungsgesetz die Lehre von der Gefäßelastizität einzubauen und dadurch ein für den tierischen Kreislauf gültiges Strömungsprinzip zu erhalten.

Der Nutzen, der aus der Analyse experimenteller i-p-Kurven mit Hilfe eines genau erläuterten Verfahrens gezogen werden kann, ist folgender:

1. Es läßt sich die Form der mittleren Dehnungskurve von Gefäßen in situ erkennen, die im Bereich des Hauptströmungswiderstandes liegen und die direkter Messung nicht zugänglich sind.

2. Lassen sich verschiedene Formen und Grade der Aktivität der Gefäßmuskulatur bei steigendem bzw. fallendem Druck erkennen.

3. Ist es möglich, das Öffnen oder Schließen arteriovenöser Anastomosen ohne direkte Beobachtung zu bestimmen.

Eine Reihe von angewandten Druckkurven als Beispiele sowie eine Serie von praktischen Nutzanwendungen werden gegeben.

Diskussion:

F. Kiss (Budapest) nimmt zu vorstehendem Vortrag vom Standpunkt des Morphologen Stellung und betont die Verschiedenheit der einzelnen Gefäßbezirke, so daß vermieden werden muß, die Bedeutung eines lokalen morphologischen Befundes auf den ganzen Kreislauf zu übertragen.

V. Malamani (Pavia) fragt an, welche Rolle nach Ansicht des Vortragenden der Gewebsinnendruck bei der Bestimmung der Beziehungen zwischen Blutdruck und Durchblutung spielt.

Dies beantwortet der Vortragende damit, daß der Kollaps durch Gewebsdruck bedingt sei. Entscheidend ist jeweils Gewebsdruck und Kontraktion.

Y. Zotterman (Stockholm): *„Depressorische Afferenzen."*

In den letzten zehn Jahren wurden im Dienst der peripheren Gefäßregulation stehende afferente Nervenimpulse, deren Rezeptorenfeld im Sinus caroticus, im Aortenbogen und im Herzen liegen, elektrophysiologisch bearbeitet. Elektrischer oder physikalischer Reiz dieser Felder führt zu einem depressorischen Effekt auf

den Blutdruck mit Hilfe der Vasodilatation, die jedoch durchaus passiv ist (Hemmung der Vasokonstriktion). Die neue Auffassung der barozeptiven Afferenzen des Carotissinus durch *Heymans* et al. wird besprochen, ebenso auch die Bestätigung dieser These durch *Landgren*. Im besonderen werden u. a. die eigenen Befunde über die Lokalisation und Funktion der cardiovaskulären Fasern behandelt sowie die Befunde von *Struppler* (1955) über die Druckrezeptoren der Vorhöfe.

Diskussion:

Ch. Kimura (Kyoto) weist auf den von *Takino* (Japan) gefundenen Depressorreflex der Arteria pulmonalis hin. Er führt aus, daß dieser Reflex bei operativen Eingriffen an der Arteria pulmonalis zu Schock führen kann und fragt den Vortragenden, ob er irgendwelche Befunde hinsichtlich dieses Reflexes besitzt.

Y. Zotterman (Stockholm) verneint diese Frage und meint, daß dieser Reflex ein Teil des depressorischen Reflexes vom Herzen sein kann.

F. A. Nelemans (Utrecht): *„Le point d'attaque de l'adrénaline, de l'acétylcholine, de l'histamine."*

Zwei Typen von Kapillaren werden unterschieden: die nervös versorgten „Hämodukte", durch welche immer mehr oder weniger Blut strömt, und die „echten" Kapillaren, die nur bei verstärktem Blutbedarf geöffnet werden und keine Innervation aufweisen. Versuche mit Adrenalin, Acetylcholin und Histamin sowie deren Antagonisten zeigen bei den beiden Typen verschiedenes Verhalten. Die eben erwähnten Substanzen wurden auch am denervierten und innervierten Kaninchenohr sowie an der Katzeniris untersucht. Da bei Innervation und Denervation ihre Wirkung gleich ist, hält sich der Autor für berechtigt, den Angriffspunkt dieser Pharmaka in die Gefäßwand zu verlegen.

Diskussion:

K. Wezler (Frankfurt/Main) erwähnt, daß Ephedrin, Adrenalin und Arterenol einen verschiedenen Angriffspunkt haben müssen. Einer dieser Stoffe wirkt noch, wenn z. B. der andere keine Wirkung mehr zeigt.

Marx und *Schoop* (Darmstadt): *„Fortlaufende Registrierung des Kapillardruckes."*

Durch eine Methode der Kapillardruckregistrierung, bei gleichzeitiger Aufschreibung des arteriellen Druckes, wird die Beobachtung normaler und pathologischer vasomotorischer Regulationen an der menschlichen Extremität an charakteristischen Kurven erläutert. Als praktische Beispiele werden die Kurven bei Wiederauftreten der vasomotorischen Reflexe nach Sympathektomie und bei akuter Vasodilatation nach Monoadenosintriphosphorsäure-Medikation gebracht.

30. IX. 1955. Nachmittag. Präsidium: *Y. Zotterman* (Stockholm) und *K. Wezler* (Frankfurt/Main)

P. Vonwiller (Rheinau): *„Die Anwendung der Dünnschnittmikrotomie zur Untersuchung des Nervensystems."*

An Hand sehr schöner Präparate der Retina wird eine neue Einbettungs-, Schnitt- (bis $^1/_{10}\,\mu$) und Färbemethode demonstriert, die besonders für das Studium subtilster nervöser Elemente von großem Vorteil ist.

U. S. von Euler (Stockholm): *„Vegetative peripheral vascular controls."*

Von den vier möglichen Gefäßregulationen: a) vasomotorische Wirkstoffe, b) Hormone, c) lokale Stoffwechselprodukte, d) Blutgase, wird nur die erste Gruppe besprochen.

Der größte Teil der postganglionären sympathischen Nerven ist adrenerg und wirkt vasokonstriktorisch. Der Wirkstoff ist Noradrenalin, auf das alle Gefäße, ausschließlich Coronarien, mit Vasokonstriktion antworten. Der Grad der Verengung hängt wahrscheinlich von der Qualität der innervierenden Fasern ab. Die Venen reagieren im allgemeinen wie die Arterien. Adrenerg verursachte Vasodilatation ist bei den Coronarien erwiesen, jedoch nicht in der Haut und im quergestreiften Muskel. Cholinergische (parasympathische) Vasodilatation wurde im craniobulbären und im sakralen Innervationsgebiet gefunden. Cholinergische Dilatationsreize wurden im Facialisgebiet und in den Muskeln der unteren Extremität aufgedeckt.

Das Vorkommen histaminerger Nerven ist bisher noch nicht erwiesen, da man in den submikroskopischen Granulationen gewisser postganglionärer sympathischer (als histaminerg angesehener) Fasern lediglich Noradrenalin fand. Schließlich wird noch darauf hingewiesen, daß es sich bei den adrenergen Nerven immer um Noradrenalin handelt und der geringe Adrenalingehalt in Perfusionsflüssigkeiten nach Reizung sympathischer Nerven von den chromaffinen Zellen stammen könnte.

M. Ratschow (Darmstadt): *„Regulative Ausgleichsreaktionen im Bereich der peripheren Strombahn."*

Die Kreislaufregulation verfügt über verschiedene Mechanismen („motorische Impulse durch das Herz", „Stromverteilung durch die Arterien", „Stromausbreitung durch die Kapillaren" und „Rückflußregulierung durch die Venen"), um die Blutverteilung dem Bedarf der Organe anzupassen. Bei kleinen Änderungen dieser Art kommt es, ohne daß die Gesamtzirkulationsmenge beeinflußt wird, zu örtlichen Anpassungen durch Wechselbeziehung kollateraler Gefäßbezirke. Die Steuerung dieser Anpassung, bei der örtlicher Druck und örtliche Dehnung der Gefäßwände eine große Rolle spielen, ist sehr schwer aufzudecken.

Auf Grund klinischer Beobachtungen wurde jedoch der Eindruck gewonnen, daß an Teilungsstellen großer Arterien Blutdruckregler vorhanden sein müssen. Die entsprechenden Befunde werden besprochen und gedeutet.

Drei korrelative Ausgleichsbereiche bei örtlichen Zirkulationsstörungen werden unterschieden: a) die Weitenstellung der größeren und mittleren Gefäßbahn, b) das Verhalten der arteriovenösen Anastomosen, c) das Verhalten der Endstromgefäße, das zentral gesteuert ist. Die Möglichkeiten und Methoden der Prognosestellung bei arteriellen Verschlußkrankheiten werden diskutiert.

H. Laborit (Paris): *„Essai d'interprétation membranaire des phénomènes vasomoteurs et de certains activités pharmacodynamiques."*

Es werden die allgemeinen physiologischen Beziehungen zwischen Polarisation, Membranpermeabilität, Muskeltonus, Ionenaustausch und Reizempfindlichkeit auf die glatte Gefäßmuskulatur übertragen. Jeder depolarisierende Stoff ist vasodilatierend und „hyper-kalihämisierend" und umgekehrt. Es wird eine Gefäßatonie bei Erschöpfung durch permanente Depolarisation der glatten Muskelzellen und eine Vasoplegie durch Überpolarisation unterschieden. Diese und andere Beispiele aus demselben Thema können zu einer komplexeren Ansicht von pharmakologischen Resultaten führen und vielleicht eine pathogenetische Deutung vieler morbider Gefäßsyndrome erleichtern.

A. Bullón (Sevilla): *„Experimental studies in the innervation of the blood vessels."*

Zeigt an Hand von eindrucksvollen Mikrophotographien die Abhängigkeit der Gefäßversorgung der Katzennickhaut vom Ganglion cervicale superius. Das Ganglion wurde exstirpiert und die postganglionären Fasern der Degeneration unter-

worfen (Methode nach *Lawrentjew* und *Borowskaja*). Es findet sich ein Netzwerk von degenerierten Nerven im engen Kontakt mit den kleinen Arterien und Venen, Muskelfasern und Kapillaren. Ferner sieht man zuführende Fasern, die das Gefäß begleiten, und solche, die in der Gefäßwand enden. Es wird der Beweis erbracht, daß die Gefäßnerven vom Ganglion cervicale superius (in trophischer Hinsicht) abhängen und unabhängige Achsenzylinder darstellen.

Diskussion:

U. S. v. Euler (Stockholm) fragt, ob das periphere Netzwerk in trophischem Zusammenhang mit dem postganglionären sympathischen Nerven steht und ob der Vortragende der Ansicht ist, daß hier der Neurotransmitter Noradrenalin produziert und freigesetzt wird. Es sei bekannt, daß nach postganglionärer Denervation der Noradrenalingehalt des Organs verschwindet.

Er erwähnt außerdem, daß dort, wo der Nerv eine Auftreibung besitzt, man in vermehrtem Maße Transmittersubstanz finden müßte.

C. Coronini (Wien) erkundigt sich, ob an den Nervenauftreibungen vielleicht Noradrenalin in Adrenalin übergehen kann. Dies wird von

K. Wezler (Frankfurt/Main) bejaht, falls es möglich ist, dort Transmethylase nachzuweisen, worüber *U. S. v. Euler* keine Auskunft geben kann.

C. Coronini (Wien) erklärt ferner, daß es bisher histochemisch nicht möglich war, die Transmittersubstanz als Noradrenalin oder Adrenalin zu identifizieren.

F. A. Nelemans (Utrecht) fragt an, ob die Degeneration auch nach längerer Zeit als drei Tagen untersucht wurde, und stellt auf die negative Antwort *Bullons* fest, daß man bezüglich der Verminderung der Färbbarkeit innerhalb dieser kurzen Zeit nichts aussagen könnte.

A. Kappers (Groningen) wirft ein, daß es auf Grund experimenteller Arbeiten anderer Autoren nicht recht zu verstehen sei, daß nach Durchtrennung der postganglionären Nervenfasern eine Degeneration des peripheren autonomen Reticulum stattfinden soll. Auch die Eigenart dieses Reticulum spricht nicht sehr für diese Möglichkeit.

S. Curri (Milano): *„Attegiamenti funzionali delle anastomosi arterovenose in diverse condizioni sperimentali."*

Mit Hilfe der verbesserten Technik von *Clark* und *Clark* zur Lebendbeobachtung der arteriovenösen Anastomosen mit 80- bis 100facher Vergrößerung werden deren funkionelle Veränderungen bei venöser Stase, bei sympathicomimetischen und vasodilatatorischen Pharmaka, in gut gelungenen Photogrammen gezeigt. Außerdem wird die Inversion des Blutstromes durch die arteriovenösen Anastomosen bei provozierter Stase des venösen Abflusses bestätigt. Die Hypothese von *Lapp* über die hämodynamischen Veränderungen des kleinen Kreislaufes bei Pulmonalsklerose und Rechtsinsuffizienz wird wahrscheinlich gemacht.

V. Malamani et *G. P. Brangi* (Pavia): *„Il reogramma del capo e del fegato e le sue variazioni fisiologiche e farmacologiche."*

Rheographisch wird die Unterschiedlichkeit des Verhaltens der Gefäße des Gehirns gegenüber denen der Leber unter dem Einfluß von Pharmaka festgestellt und die Verschiedenheit der Regulation und Blutdynamik der beiden Organe aufgezeigt.

Diskussion:

F. Kaindl (Wien): Wendet sich gegen die durch *Malamani* beschriebene Rheographie der Lebergegend zur Feststellung der Funktionsänderung der Arteria hepatica. Bei dieser Methode werden sämtliche anderen Gefäße der Lebergegend

(Gefäße der Bauchhaut, des Darmes, der Nieren usw.) mitbestimmt, so daß die Schwankungen der A. hepatica nur einen kleinen Bruchteil der Gesamtschwankungen der eben angeführten Gefäße ausmachen. Ein Rückschluß auf den funktionellen Leberkreislauf ist somit nicht erlaubt.

K. Koecke (Wuppertal): Der noch umstrittene Wert der Schädelrheographie wurde durch ein Rheogramm vor und nach Encephalographie geprüft und an Hand von einigen Kurven erläutert. Hinsichtlich der Leberrheographie betont *Koecke* im Gegensatz zu *F. Kaindl*, daß es durch die benachbarten großen Arterien zu keinen nennenswerten Einflüssen kommt. An Hand eines Rheogramms werden auch hier Befunde erläutert und auf eine spätere eingehende Veröffentlichung hingewiesen.

V. Malamani (Pavia) dankt beiden Herren für ihre Diskussion, ist jedoch nicht der Ansicht *Kaindls*, daß das Leberrheogramm nur zu einem ganz geringen Teil der Ausdruck der Leberzirkulation sei. Er betrachtet die von *Koecke* gezeigten Rheogramme als weitere Bestätigung für die Brauchbarkeit der Methode und stellt fest, daß das Leberrheogramm die einzige Untersuchungsmethode der Leberzirkulation ist, die uns zur Verfügung steht.

1. X. 1955. Vormittag. Präsidium: *R. Fontaine* (Strasbourg) und *E. Malan* (Parma)

Ch. Kimura (Kyoto): *„Vascular sensitivity."*

Wendet sich gegen die Ergebnisse von *Moore* und *Singleton*, die durch intraarterielle Natriumjodidinjektionen angeblich Gefäßschmerzen erzielten, und stellt fest, daß der Schmerz auch vom umgebenden Gewebe stammt; dagegen wird jedoch der Kälteschmerz als sensibler Gefäßeffekt angesehen. Mit Hilfe von Gefäßkathetern mit einer endständigen Elektrode wurde der lokale Gefäßschmerz untersucht. Dabei ergab sich immer eine geringere Sensibilität der Intima als der Adventitia. Auch zeigte es sich, daß der arterielle Schmerz radiär bis in die Zehen (bzw. Finger) ausstrahlt, während der Schmerzreiz in Venen nur auf ein kleines Areal, distal der Erregungsstelle, beschränkt ist. Eigene histologische Untersuchungen, die durch gut gelungene Mikrophotographien belegt werden, zeigen, daß die spezifischen (sensiblen) Formationen in großen Arterien bis in die Media reichen, während sie in großen Venen bis zur Intima feststellbar sind. Als weitere Ergebnisse werden der periphere Gefäßschmerz bei s. c. Adrenalinapplikation bei *M. Bürger-Winiwarter* und dessen temporäre Besserung nach Exstirpation des Glomus caroticum, und experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der diabetischen Gangrän besprochen.

Diskussion:

C. Coronini (Wien) dankt dem Vortragenden für seine schönen Ausführungen und weist darauf hin, daß die von *A. Weber* gezeigten Innervationsverhältnisse hier eine eindrucksvolle Bestätigung und Erweiterung gefunden haben.

E. Malan (Parma): *„La réactivité vasculaire périphérique après sympathectomie ganglionaire."*

Die Durchführung der Sympathektomie bei vielen Erkrankungen läßt besonders die Probleme der denervierten Gefäße hervortreten. Morphologisch ist eine vollkommene Denervierung infolge Anwesenheit von „orthosympathischen Formationen" (Formations ganglionaires ectopiques) unmöglich. Nach Sympathektomie tritt nach einer kurzen vasoparalytischen Phase eine Wiedertonisierung der Gefäßmuskulatur auf. Diese könnte durch eine „intrinsic" Aktivität der Gefäßmuskelzellen oder eine besondere Funktion des terminalen Endnetzes erklärt werden, während Stoffwechselprodukte oder Hormone normalerweise hiefür nicht in Betracht kommen. Pharmakologisch kommt es nach Sympathektomie zu einer

Hypersensibilität der Gefäßmuskulatur gegenüber zahlreichen exzitierenden und inhibierenden Substanzen. Diese Überempfindlichkeit ist weniger ausgeprägt, wenn das Gefäß noch mit seinem trophischen Zentrum (durch präganglionäre Sympathektomie) in Verbindung steht. Sind die verwendeten Pharmaka Adrenalin oder Noradrenalin, wird deren Wirkung von adrenalinblockierenden Substanzen vermindert oder aufgehoben, während die Sympathikolytika dagegen keinen Effekt zeigen. Endlich könnte das Wiederauftreten des vasculären Tonus noch durch Vergrößerung der funktionellen Aktivität der durch die Operation nicht betroffenen Fasern erklärt werden. Eine anatomische Restitution, wie sie theoretisch möglich wäre, ist jedenfalls in der Praxis äußerst selten.

G. Pellegrini (Pavia): *„Sulle modalità della regolazione nervosa della circulazione e le relative corrispondenze patologiche."*

Zwei örtlich verschiedene, durch Reflexe wirkende Regulationsgebiete für das Gefäßsystem sind vorhanden. Die zentrale neurovegetative Regulation ist für die einströmende Blutmenge in einem bestimmten Gefäßbezirk verantwortlich, während eine lokale Regulation auf den Gefäßtonus wirkt. Pathogenetisch und klinisch manifestieren sich auch deshalb zwei Krankheitskomplexe. Der eine umfaßt die Herz- und Kreislaufinsuffizienzen, wo die Veränderung der Blutmenge vorherrscht, zu dem anderen gehören die Syndrome des arteriellen Über- und Unterdruckes, bei welchen keine quantitative Änderung der Blutmenge vorliegt.

G. Pellegrini (Pavia): *„L'insufficienza circolatoria periferica e le condizioni funzionali della regolazione nervosa della circolazione."*

Die periphere Kreislaufinsuffizienz zeigt eine größere oder kleinere prozentuelle Verminderung des Minutenvolumens, als es der Verringerung der Blutmenge entspricht. Experimentelle Untersuchungen zeigten, daß für diese Differenz das Verhalten der kleinen Gefäße verantwortlich ist. Von den beiden Möglichkeiten, einer Dystonie der kleinen Gefäße, die eine Stauung des Blutes in der Peripherie verursacht, oder einer zu stark reduzierten Blutmenge, wird der ersteren der Vorzug gegeben, da eine Verminderung des zirkulierenden Blutstromes eine Beschleunigung der Strömungsgeschwindigkeit durch Erregung vasopressorischer Zentren verursachen würde.

G. S. Donati e *L. Peruzzo* (Pavia): *„I ganglioplegici nelle arteriopatie periferiche."*

In einer kurzen Einleitung werden die Ganglienblocker besprochen und dabei zwischen „echten" und anderen Pharmaka, die auch gangienblockierende Wirkung haben, unterschieden. Die erste Gruppe zeichnet sich durch die Wirkung auf Störungen des vegetativen Systems aus. In Versuchen konnte festgestellt werden, daß diese Substanzen, die schon sehr früh für die Therapie der arteriellen Krankheiten Verwendung fanden, für die Differentialdiagnose arterieller Störungen von großem Vorteil sind, da mit ihrer Hilfe zwischen den funktionellen und organischen Formen unterschieden werden kann; bei der letzteren Form sogar, wie groß die spastische Komponente und wie weit der Prozeß bereits vorgeschritten ist. Dadurch wird eine rationellere und nützlichere Therapiestellung gewährleistet.

W. Wernitz (Wuppertal-Barmen): *„Neurovegetativ-periphere Gefäßvorgänge bei intraarterieller Sauerstoff-Insufflation."*

Mit vaskulären Untersuchungsmethoden und radioaktivem Jod an der insufflierten Extremität sowie mit direkten Untersuchungen am Kaninchenohr wurden die Vorgänge im Gefäßsystem nach Sauerstoffinsufflation bearbeitet. Dabei konnte nachgewiesen werden, daß es primär zu einer Blockierung des arteriellen Gefäßnetzes durch Gasembolien mit nachfolgendem Spasmus kommt.

Das Gas wird dann, entgegen der Auffassung von *Lemaire*, nicht durch die Kapillaren, sondern durch die arteriovenösen Anastomosen an das Venensystem weitergeleitet. (Entlastungsvorgang des arteriellen Systems.) Nach Beseitigung der arteriellen Blockade, die einen ausgedehnteren Effekt wie die sonst ähnlich wirkende Esmarchsche Blutleere hat, tritt eine verstärkte Durchblutung auf. Diese ist durch den erheblichen Reizzustand der Hypoxämie (Stase dauert 10 bis 15 Minuten) bedingt. Ein direktes Einwirken des insufflierten Sauerstoffes auf den Zellstoffwechsel, wie *Möller* annimmt, wird abgelehnt. Der Grund der langanhaltenden Wirkung und der therapeutische Effekt der Sauerstoffinsufflation wird in der notwendigen Entschlackung des Gewebes nach relativ langer Hypoxämie (Frühwirkung) und in einem eventuellen Gefäßtraining mit Ausbildung von arteriovenösen Anastomosen (Spätwirkung) gesehen. Der Vortragende betont noch, daß er die Art der diphasischen gesamten Reaktion, die nach Sauerstoffinsufflation eintritt, als typisch für das periphere autonome Nervensystem ansieht.

Diskussion:

M. Ratschow (Darmstadt) mahnt hinsichtlich der Sauerstoffinsufflation zur Vorsicht, da ihm ein tödlicher Fall bei dieser Therapie bekannt ist, bemerkt aber immerhin, daß er dennoch die Methodik als eine ausgezeichnete kennt.

C. Coronini (Wien) glaubt, daß es sich in dem von *M. Ratschow* erwähnten Fall vielleicht um ein offenes Foramen ovale gehandelt hat. Es können sogar physiologisch geschlossene, spaltförmige Foramina ovalia, die normalen Verhältnissen standhalten, durch eine derartige Belastung zu „offenen" werden.

S. Curri (Milano) teilt seine Untersuchungen, die er mit kleinen Gasembolien am Kaninchenohr anstellte, mit. Der Durchtritt der Gase durch die a.-v. Anastomose ist weitgehend von deren Öffnung abhängig. Unter normalen Bedingungen tritt nur ein kleiner Teil des Gases in dieselbe ein, da wahrscheinlich der Reiz für eine Öffnung der Anastomose zu gering ist. Dabei weist er darauf hin, daß bei den von *Wernitz* dargestellten Fällen eine pathologische Reaktion der arteriovenösen Anastomosen insoferne eine Rolle spielt, als der Durchgang der Sauerstoffbläschen in der Extremität durch diese pathologische Reaktion besonders gefördert wurde. Auf eine Arbeit wird hingewiesen, wo auch der Durchtritt von Tumorzellen durch arteriovenöse Anastomosen gezeigt werden konnte.

K. Wezler (Frankfurt/Main) ist der Ansicht, daß eine derartige Methode vom Standpunkt des Physiologen abzulehnen sei.

G. Tardieu, C. Tardieu et *J. J. Pocidale* (Paris): *„Comment l'irritation du système végétativ entraîne-t-elle des accidents vasculaires graves?"*

Ausgehend von der bekannten Tatsache *(Reilly)*, daß Irritation des Splanchnicus zu vasculären Erscheinungen führt, die mitunter ad exitum führen können, während Durchschneidung ganz andere Reaktionen zeigt, wurde der Mechanismus dieser Erscheinungen und damit eine geeignete Therapie gesucht.

Durch Einspritzung einer reizenden Substanz in die Medulla oder in das Mesencephalon konnte experimentell festgestellt werden, daß die Erscheinungen, die den Läsionen im Hirnstamm folgen, nicht von der Ausschaltung der Medulla herrühren, sondern ein peripheres Phänomen sind. Als Medikament wurde einzig empirisch das Chlorpromazin gefunden, über dessen Wirkungsweise aber noch keine Angaben gemacht werden können. Zum Schluß wird noch ein neuer Apparat für künstliche Atmung besprochen, der von *Engström* erfunden wurde. Die Untersuchungen hierüber sind noch im Gange.

Diskussion:

H. Laborit (Paris) geht auf den von *Engström* konstruierten Apparat für die künstliche Atmung ein, indem er dessen Fehler und Gefahren aufzeigt. Er teilt hiebei mit, daß er einen anderen Apparat konstruierte, der die Mängel des *Engström*schen Gerätes zum Großteil ausschaltet.

H. Laborit (Paris) liest für *J. Kunlin* (Paris): *„L'utilisation de la Chlorpromazine dans certains syndromes périphériques d'origine vasculaire ou a participation vasculaire."*

Da die vasodilatatorische Wirkung des Chlorpromazin, per os und intramuskulär verabreicht, erkannt wurde, versuchte man das Medikament intraarteriell bei schmerzhaften vaskulären Störungen zu geben und konnte (in einem aufgeführten Fall) ausgezeichnete Ergebnisse erzielen. Weiters sollte untersucht werden, ob diese Wirkung zentraler oder peripherer Natur ist, ob es sich um eine periphere Vasodilatation handelt und von welcher Intensität dieselbe ist. Bei Versuchen zur Klärung dieser Wirkungsweise wurde Patienten das Medikament in bidestilliertem Wasser bzw. in physiologischem Serum verabreicht. Es wurden nach der Injektion eine Verfärbung der Haut sowie ein Ansteigen der Temperatur konstatiert. Der Verfasser schließt, ohne die eingangs angeschnittene Frage gelöst zu haben, mit der Feststellung, daß das Chlorpromazin eine sensible Verbesserung brachte, wo andere Medikamente ohne Erfolg waren.

1. X. 1955. Nachmittag. Präsidium: *A. Sturm* (Wuppertal) und *A. de Sousa Pereira* (Porto)

A. de Sousa Pereira (Porto): *„Recherches sur l'interprétation neurovasculaire de l'ulcère gastroduodénal."*

Zwei Bedingungen sind für das Auftreten eines Ulcus gastroduodenale von Wichtigkeit: einerseits die Verhältnisse der Darmwand, anderseits die peptische Sekretion und die Möglichkeit der Resistenz der Magen-Darmwand. *Dragstedt* et al. untersuchten die Magensaftsekretion und den nervösen Einfluß. Ihre Ergebnisse führten zur therapeutischen Vagotomie.

Eigene Untersuchungen wurden hinsichtlich der Resistenz der Magen-Darmwand auf den Magensaft unternommen und festgestellt, daß der neurovaskuläre Faktor hiebei eine große Rolle spielt. Durch experimentelle Untersuchungen wurde sowohl am Tier als auch am Menschen gefunden, daß die reichlichere Durchblutung in der Gastroduodenalwand die Narbenbildung beschleunigt, und im weiteren, daß hiebei der Sympathicus eine nennenswerte Rolle spielt und seine physiologische Unterbrechung von einer Vasodilatation gefolgt ist. Danach scheint es, daß psychische Alterationen, die über den Hypothalamus gehen und am Gastroduodenal-Segment angreifen, eine wichtige Rolle beim Mechanismus oder bei der Persistenz des Ulcus spielen. Danach würde bei Überwiegen des Parasympathicus der Mechanismus nach *Dragstedt,* bei Sympathicusüberwiegen der eben beschriebene in Anwendung kommen (Resistenzverminderung der Schleimhaut).

Diskussion:

F. Kiss (Budapest) bestätigt die Wichtigkeit neurovaskulärer Faktoren für die Morphogenese der gastroduodenalen Geschwüre. Er berichtet über eigene Versuche, wobei er durch Adrenalininjektion in die Magenwand oder Wärmeapplikation auf die Magenwand Ulcera produzieren konnte. An Hand von Bildmaterial

wird gezeigt, daß es hiebei zu einem Spasmus kleinster Gefäße kommt, die funktionellen Endarterien entsprechen. Dieser regionäre Spasmus führt zur Ulcusbildung.

J. Adams-Ray (Stockholm): *„Some observation on vasoconstrictor-reflexes in cutaneous venuli."*

Sympathische Reflexe führen bei Entzündungen zu venöser, kutaner Vasokonstriktion, deren äußeres Symptom die Abblassung der Haut ist. Dasselbe Phänomen findet man in der Mittellinie des Körpers bei schmerzhaften viszeralen Affektionen, wo man dies photometrisch messen kann. Die Verschiedenheit der Abblassung der Haut an den unteren Extremitäten, wo sie ausgeprägter ist, und am Bauch wird mit der hämostatisch bedingten stärkeren Tonisierung dieser Gefäße erklärt. Außerdem ist auch die Haut des Fußgelenkes reicher an Noradrenalin als der Bauch.

F. Kaindl (Wien): *„Zur Erfassung vegetativer Einflüsse auf die periphere Durchblutung einschließlich der Beurteilung gefäßaktiver Substanzen."*

Zur Erfassung von physiologischen und pathologischen Zirkulationsänderungen wird als beste Methode die Rheographie angesehen und deren Möglichkeiten und die Technik kurz besprochen. An Hand zahlreicher Kurven werden vorerst die physiologischen Gefäßschwankungen erläutert und dann mit pathologischen verglichen. Im besonderen wird die rheographische Funktionsdiagnose ausführlicher behandelt. Interessant erscheinen die experimentellen Befunde bei primärer chronischer Polyarthritis, sowie die Untersuchung verschiedener Tonuslagen. Schließlich wird noch die Wirkung diverser in der Klinik täglich angewendeter gefäßaktiver Pharmaka im Rheogramm gezeigt (besonders des Präparates CAA 40). Eine annähernde Indikationsstellung für den hochprozentigen Erfolg einer Sympathektomie wird versucht.

Diskussion:

R. Singer (Wien) erwähnt, daß das Präparat CAA 40, welches *Kaindl* mit Erfolg verwendete, sich auch bei seinen im Gefäßambulatorium behandelten Fällen besonders mit akuten Durchblutungsstörungen bewährte.

W. Birkmayer (Wien): *„Zentrale Beeinflussung des Gefäßtonus."*

Entgegen der Auffassung von *Krogh-Lewis*, daß es nach chemischer bzw. mechanischer Beeinflussung der Haut zu einer, von zentralen Faktoren unbeeinflußten, Gefäßtonusänderung kommt, wird an 100 Hirnverletzten mit Halbseitenlähmung eine geringer intensive, aber zeitlich längere Hautreaktion an der gelähmten Seite festgestellt. Die Beobachtung des Anstieges der Hauttemperatur nach Stellatuminfiltration an der Seite des Herdes, bei lang bestehenden Apoplektikern an der kontralateralen paretischen Extremität, wird vorgetragen und der offensichtliche Ort dieser Regulation zur Diskussion gestellt.

R. Singer (Wien): *„Die akuten arteriellen Zirkulationsstörungen bei der Organopathie und ihre Beziehungen zu den neurovegetativen Kreislaufstörungen."*

Gestützt auf ein großes Krankenmaterial wird das Auftreten und die Entwicklung akuter und chronischer Durchblutungsstörungen an den Extremitäten demonstriert. Dabei kann der Vortragende nachweisen, daß Acetylcholininjektionen im akuten Stadium durch eine charakteristische abnorme Überempfindlichkeit der kleinsten Arterien und folgende maximale Engstellung oft eine Verschlechterung des Zustandes herbeiführen, während im chronischen Stadium diese Behandlung die Therapie der Wahl sei. Weiters wird dargetan, daß die Folge-

erscheinungen der Durchblutungsstörungen durch den Krampf der kleinen Arterien ausgelöst werden, so daß der primäre Verschluß des großen Gefäßes demgegenüber oft zurücktritt.

Diskussion:

A. Sturm (Wuppertal) bemerkt, daß die guten therapeutischen Erfolge der interarteriellen Acetylcholininjektionen durch intraarterielle Sauerstoffeinblasungen in die Arteria femoralis noch verstärkt werden können, und gibt noch einmal einen kurzen Abriß der Physiologie dieser Therapie. Er erklärt ausdrücklich, daß Bedenken hinsichtlich dieser therapeutischen Maßnahmen, wie sie *Wezler* geäußert hat, vom klinischen Standpunkt aus nicht bestehen, da bei 1500 Einblasungen an der Medizinischen Klinik Barmen kein einziger Zwischenfall gesehen wurde.

C. Kaindl (Wien) weist auf das Präparat CAA 40 hin, das vorwiegend die Muskelarterien erweitert, sowie auf die Präparate Ronicol und Directan, welche hauptsächlich auf die Hautgefäße wirken, und bespricht kurz die Kombination beider Präparate.

P. Wertheimer et J. de Rougemont (Lyon): *„La vasomotricité cérébrale du point de vue clinique et thérapeutique."*

Von der Tatsache ausgehend, daß die Ausschaltung des Halssympathicus eine Therapie für cerebrale Gefäßstörungen darstelle, werden hiefür verschiedene Postulate und Hypothesen gefordert, die nach Ansicht des Vortragenden weder physiologisch noch anatomisch fundiert sind. Auch die eigene klinische Erfahrung habe dazu beigetragen, daß die verschiedenen Resultate nicht eindeutig prognostisch verwertbar seien.

Diskussion:

A. de Sousa Pereira (Porto) bespricht einige von ihm angewandte chirurgische Behandlungsmethoden bei vaskulären Schädigungen des Gehirns. Er stellt schließlich fest, daß jeder einzelne Fall seine individuelle Therapie benötigt.

W. Birkmayer (Wien) fragt, ob die Stellatuminfiltration bei akuten oder chronischen Fällen gemacht wurde. Dies wird vom Vortragenden so beantwortet, daß bei beiden Krankheitsbildern Infiltrationen durchgeführt wurden, jedoch nur bei akuten Fällen ein guter Erfolg eintrat.

A. Sturm (Wuppertal) spricht abschließend als Leiter der wissenschaftlichen Sitzung über die drei Arbeitsgebiete dieser Tagung, deren Themen und Diskussionen ertragreich und interessant waren. Was jedoch dieses Symposion von allen anderen besonders heraushebt, so betont *Sturm* mit Genugtuung und Freude, ist die internationale festere Bindung durch Gründung der „Internationalen Gesellschaft für neurovegetative Forschung".

Er dankt *R. Fontaine* und *Ch. Kayser* für die Planung und den reibungslosen Verlauf dieses Kongresses und gratuliert den Gastgebern zu dem schönen Erfolg.

Ch. Kayser (Strasbourg) beendet offiziell die Tagung und spricht allen Vortragenden und Diskussionsrednern seine Anerkennung und den Dank für die gute Zusammenarbeit aus.

W. Kovac (Wien)

Herausgeber, Eigentümer und Verleger: Springer-Verlag, Wien, I., Mölkerbastei 5. — Für den Inhalt verantwortlich: Dr. C. Coronini-Cronberg, Wien, IX., Alserstraße 32. — Druck: Friedrich Jasper, Wien, III., Tongasse 12.

Fortsetzung von der II. Umschlagseite

Grundsätzlich werden nur Arbeiten aufgenommen, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind; der Autor verpflichtet sich, diese auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen. Mit der Annahme und Veröffentlichung des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder auf den Verlag über. Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme u. ä. von Heften der Zeitschrift, einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen. Die Autoren erhalten 75 Separata ihrer Arbeit kostenlos und können maximal weitere 125 Separata zum angemessenen Preis beziehen. Die Bestellung muß mit dem dem Fahnenabzug beiliegenden Bestellzettel bei der Rücksendung der korrigierten Fahnen erfolgen.

Das Manuskript ist möglichst in Maschinenschrift einzusenden. Der Titel der Arbeit soll kurz sein und sich auf eine Fragestellung beziehen. Knappe und prägnante Ausdruckweise im Text ist erwünscht; kasuistische Mitteilungen müssen besonders begründet sein. Jeder Arbeit ist eine Zusammenfassung in der Sprache des Beitrages beizufügen. Die Abbildungen, deren Anzahl möglichst klein gehalten werden soll, sind dem Manuskript auf gesonderten Blättern beizugeben. Für die Reproduktion besonders reichlichen Abbildungsmaterials ist im Interesse der Bezieher der Zeitschrift ein Kostenbeitrag zu leisten. Farbige Abbildungen können nur auf Kosten des Autors angefertigt werden. Autorenkorrekturen, das heißt nachträgliche Textänderungen, werden, soweit sie 10% der Satzkosten überschreiten, den Verfassern in Rechnung gestellt.

Der Verlag.

Acta Neurochirurgica

Herausgegeben von A. Asenjo, Santiago · H. Askenasy, Tel Aviv · P. Bailey, Chicago · J. J. Barcia Goyanes, Valencia · H. Dilek, Istambul · A. Elvidge, Montreal · J. P. Evans, Cincinnati · G. M. Fasiani, Milano · H. Krayenbühl, Zürich · A. Ley, Barcelona · Almeida Lima, Lisboa · M. Milletti, Bologna E. Moniz, Lisboa · S. Obrador Alcalde, Madrid · G. Okonek, Göttingen M. A. Pimenta, São Paolo · L. Schönbauer, Wien · K. Shimidzu, Tokio W. Sorgo, Wien · R. Thurel, Paris · W. Tönnis, Köln · E. Tolosa, Barcelona G. Weber, Zürich

Schriftleitung:

Mario Milletti, Bologna, und **Wolfram Sorgo,** Wien

Zuletzt erschien:

Band IV, Heft 3.

(Abgeschlossen im April 1955.) Mit 49 Textabbildungen. 105 Seiten. 1955

S 144.—, DM 24.—, sfr. 24.50, $ 5.70

Inhaltsverzeichnis: **Asenjo, A.** Preface. — **Bustamante Zuleta, E. y M. Altamirano O.** Modificaciones de la altura del inión en tumores de la fosa posterior en niños. — **Poblete, R. und A. Asenjo.** Behandlung der cerebralen Mangelerscheinungen in der Kindheit. (Vorläufige Mitteilung.) — **Rocca, E. D.** Neurocisticercosis racemosa y su conducta quirurgica. — **Alvarez Loyo J.** Algunas consideraciones sombre 17 casos de fistula carotido cavernosa. — **Hakim, S., A. Jiménez** and **F. Rosas.** Drainage of the Cerebrospinal Fluid into the Spinal Epidural Space: a New Technique for the Treatment of Hydrocephalus. — **Bustamante Zuleta, E. y R. Londoño L.** Meningiomas del IV Ventriculo. — **Mattos Pimenta, A. de, A. Sette jr.** et **Rosa Helena Longo.** Lesions expansives intracrâniennes pendant l'enfance et l'adolescence. — **Niemeyer, P.** Diagnostic angiographique des hernies cérébrales. — **Mattos Pimenta, A. de, F. de Oliveira Bastos** und **W. E. Maffei.** Die Boecksche Krankheit. — **Martínez, A. y M. Budinic.** Sobre la histogenesis del astrocitoma cerebeloso. — Mitteilung.

Wiener Zeitschrift für Nervenheilkunde und deren Grenzgebiete

Organ des Vereines für Psychiatrie und Neurologie und der Österreichischen Gesellschaft für psychische Hygiene in Wien

Herausgegeben von Professor Dr. **Hans Hoff,** Psychiatrisch-neurologische Universitätsklinik, Wien, und Dozent Dr. **Herbert Reisner,** Nervenheilanstalt Rosenhügel, Wien

Zuletzt erschien:

Band XII, Heft 3.

(Abgeschlossen im Januar 1956.) Mit 29 Textabbildungen. 136 Seiten. 1956

S 216.–, DM 36.—, sfr. 37.—, $ 8.60

Inhaltsverzeichnis. **Radermecker, J.** und **L. van Bogaert.** Über eine nichtklassifizierbare Encephalitis mit tödlichem Ausgang. — **Gerstenbrand, F., I. Gloning** und **K. Weingarten.** Störungen der optischen Wahrnehmung bei Hirnstammherden. — **Weingarten, Klara.** Über Blicklähmungen. — **Hoff, H.** und **E. Ringel.** Der Selbstmordversuch, seine Behandlung und Prophylaxe. — **Reisner, H.** Therapeutische Probleme der spontanen Subarachnoidalblutung. — **Kawliche, St.** und **Th. Kohlmann.** Beitrag zur Frage der Verwendbarkeit des Farbpyramidentests nach Pfister in der klinischen Psychologie. — **Holub, K.** Epidurale Hämatome über der einen und akute subdurale Hämatome über der anderen Großhirnhemisphäre. — **Nyirö, G.** und **E. Hedri.** Beiträge zu den Beziehungen der Neurose und Schizophrenie. — **Rupprecht, A.** und **Ch. Spunda.** Über die Myoklonusepilepsie. — **Gerstenbrand, F.** Polyneuritische Form einer Periarteriitis nodosa.